



Središnja medicinska knjižnica

Manola, Šime (2010) *Utjecaj atrioventrikulskog intervala na interventrikulsku disinkroniju i udarni volumen u bolesnika s totalnim AV blokom i implantiranim DDD elektrostimulatorom srca*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/817>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Šime Manola

Utjecaj atrioventrikulskog intervala na
interventrikulsku disinkroniju i udarni
volumen u bolesnika s totalnim AV
blokom i implantiranim DDD
elektrostimulatorom srca

DISERTACIJA



Zagreb, 2010.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Šime Manola

Utjecaj atrioventrikulskog intervala na
interventrikulsku disinkroniju i udarni
volumen u bolesnika s totalnim AV
blokom i implantiranim DDD
elektrostimulatorom srca

DISERTACIJA

Zagreb, 2010.

Disertacija je izrađena u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničke bolnice Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Hrvoje Pintarić

Zahvaljujem se svojoj obitelji, posebice mojem Luki, na podršci i strpljenju.

Zahvaljujem se svim kolegama koji su skupa sa mnom sudjelovali u izradi ovog rada.

Zahvaljujem se i svom mentoru doc.dr. Hrvoju Pintariću za podršku i savjete u cjelokupnom postupku nastanka ove disertacije.

1. UVOD	1
1.1. Načini i indikacije za elektrostimulaciju.....	1
1.1.1. Povijesni pregled	1
1.1.2. Anatomija	2
1.1.2.1. Sinoatrijski čvor	2
1.1.2.2. Atrioventrikulski čvor	2
1.1.2.3. Hisov snop	3
1.1.2.4. Lijeva i desna grana.....	3
1.1.3. Fiziologija	4
1.1.4. Elektrostimulator i elektrode	6
1.1.5. Načini elektrostimulacije	8
1.1.6. Indikacije za trajnu elektrostimulaciju.....	12
1.1.6.1. Bolest sinusnog čvora (SSSy)	13
1.1.6.2. Atrioventrikulski blok (AV blok).....	15
1.1.6.3. Bifascikularni i trifascikularni blok.....	19
1.1.6.4. Hipersenzitivni karotidni sinus.....	21
1.1.6.5. Prirođene srčane greške.....	22
1.1.6.6. Hipertrofijska kardiomiopatija	23
1.1.6.7. Kongestivno zatajivanje srca.....	24
1.1.6.8. Bradiaritmije nakon transplantacije srca	25
1.2. Osnovni principi elektrostimulacije	28
1.2.1. Stimulacija miokarda	28
1.2.1.1. Osnovna elektrofiziologija	28
1.2.1.2. Prag podražaja	29
1.2.1.2.1. Promjene praga podražaja s vremenom	31
1.2.1.2.2. Odnos amplitude stimulusa i intervala stimulacije	32
1.2.1.2.3. Farmakološki i metabolički utjecaj na prag podražaja.....	33
1.2.1.3. Otpor.....	33

1.2.1.4. Načini stimulacije.....	34
1.2.1.5. Osjećanje (engl “sensing”).....	34
1.2.1.5.1. Intrakardijalni elektrokardiogram	35
1.2.1.6. Unipolarno i bipolarno osjećanje	36
1.2.1.7. Automatsko podešavanje.....	37
1.2.2. Građa elektrode.....	38
1.2.2.1. Elektrode za stimulaciju	38
1.2.2.1.1. Kemijski sastav	39
1.2.2.1.2. Elektrode s otpuštanjem steroida:	39
1.2.2.1.3. Epimiokardne elektrode	39
1.2.2.2. Vodiči	40
1.2.2.3 Izolacija	40
1.2.2.4. Konektori.....	41
1.2.2.5. Mehanizam fiksacije	41
1.2.3. Generatori	42
1.2.3.1. Izvor energije-baterija	42
1.2.3.2. Telemetrija	43
1.2.3.3. Mikroprocesori	44
1.2.3.4. Senzori za adaptaciju frekvencije.....	44
1.2.3.4.1. Senzori aktivnosti ili vibracije	45
1.2.3.4.2. Senzori minutnog volumena:	45
1.3. Hemodinamika elektrostimulacije.....	46
1.3.1. Atrioventrikulska sinkronija	46
1.3.1.1. Prednosti atrioventrikulske sinkronije.....	46
1.3.1.1.1. Krvni tlak	46
1.3.1.1.2. Udarni volumen.....	47
1.3.1.1.3. Tlak u atriju.....	49
1.3.1.2. Efekti atrioventrikulskog intervala.....	51
1.3.1.2.1. Sindrom elektrostimulatora.....	51

1.4. Vremenski intervali u elektrostimulaciji srca	53
1.4.1. Oblici stimulacije.....	53
1.4.2. Dijelovi vremenskog ciklusa elektrostimulacije.....	54
1.4.2.1. Refrakterni periodi	54
1.4.2.2. Atrioventrikulski interval	57
1.4.2.3. Različitosti atrioventrikulskog intervala	58
1.4.2.4. Frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval	59
1.4.2.5. Histereza atrioventrikulskog intervala	59
1.4.2.5.1. Programiranje histereze.....	60
1.4.2.6. Bazalna frekvencija	61
1.4.2.7. Maksimalna frekvencija stimulacije.....	62
1.4.3. Promjena načina stimulacije	63
1.4.4. Dodatni mehanizmi koji mjenjaju vremenski ciklus stimulacije srca	64
1.4.5. Minimiziranje ventrikulske stimulacije	65
1.5. Natrijuretski peptidi.....	66
1.5.1. Struktura, sinteza i otpuštanje natrijuretskih peptida.....	66
1.5.2. Receptori natrijuretskih peptida.....	69
1.5.3. Fiziološki učinak BNP-a i ostalih natrijuretskih peptida.....	70
1.5.4. BNP i kardiovaskularne bolesti	71
2. POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	76
2.1. Ciljevi istraživanja.....	76
3. BOLESNICI I METODE	78
3.1. Bolesnici.....	78
3.2. Plan istraživanja i metode.....	79
3.2.1. Principi metoda mjerenja određivanih analita	82
3.3. Statistička obrada	82
4. REZULTATI	84
4.1. Rezultati akutnog pokusa	84
4.1.1. Analiza bazalnih parametara.....	89
4.1.2. Analiza vrlo dobrog odgovora na optimizaciju	96
4.2. Rezultati kroničnog pokusa.....	103

5.	RASPRAVA	118
6.	ZAKLJUČCI	132
7.	SAŽETAK	135
8.	SUMMARY	138
9.	LITERATURA.....	141
10.	POPIS KRATICA.....	162
11.	POPIS PRILOGA.....	164
	11.1 Popis grafikona	164
	11.2 Popis slika	166
	11.3 Popis tablica.....	168
12.	ŽIVOTOPIS	171

1

UVOD**1.1. Načini i indikacije za elektrostimulaciju****1.1.1. Povijesni pregled**

Od prve implantacije 1958. godine indikacije za primjenu elektrostimulatora (ES) stalno se šire.¹ U početku je elektrostimulacija bila rezervirana za bolesnike s totalnim AV blokom i sinkopama, odnosno za zaštitu bolesnikova života i zdravlja. Danas su indikacije značajno proširene i na poboljšavanje kvalitete života. To je rezultat tehnološkog razvoja posljednjih 10 godina te brojnih studija koje to potvrđuju. Rani elektrostimulatori imali su volumen 110 ccm, težili su oko 250 g, a trajnost im je bila manje od godinu dana.¹ Neki današnji elektrostimulatori manji su od 10 ccm i lakši su od 20 g, dok je veličina kardiovertera oko 35 ccm, a težina 75 g. Trajnost im je sada 5-10 pa i više godina.² Prvi elektrostimulatori nisu imali mogućnost “osjećanja” (engl. sensing),

što znači da su radili fiksnim ritmom i nisu bili programabilni. Konceptija jednokomorske elektrostimulacije “na zahtjev” (engl. on demand) postavljena je 1965. godine, a prvi dvokomorski (DDD) elektrostimulator implantiran je 1978. godine. Od 1980. uvode se različiti senzori za modulaciju frekvencije stimulacije, a nakon 1990. godine niz novih programabilnih parametara kojima se optimizira rad elektrostimulatora i povećava trajnost.³ Osim različitih intervala, najvažnije dodatne funkcije, ovisno o tipu elektrostimulatora, jesu automatsko prebacivanje (engl. mode switch), moduliranje frekvencije (engl. rate response), automatsko namještanje izlazne energije (engl. autocapture) te programi za nagli pad frekvencije (engl. rate drop response).⁴

1.1.2. Anatomija

1.1.2.1. Sinoatrijski čvor

Sinoatrijski (SA) čvor je subepikardna struktura koja se nalazi na spoju desnog atrija (DA) i gornje šuplje vene. On je obilno innerviran od strane autonomnog živčanog sustava kao i obilno prokrvljen od proksimalnog ogranka desne koronarne arterije (55%), ili cirkumfleksne arterije (45%). Histološki se SA čvor sastoji se od gustog sklopa kolagena koji sadrži niz stanica, među njima velike, centralno smještene P stanice, za koje se misli da pokreću impulse; tranzicijskih stanica, u sredini strukture između P stanica i regularnih atrijskih miokardnih stanica kao i Purkinjeovih niti koje se šire prema atriju.⁵

1.1.2.2. Atrioventrikulski čvor

Atrioventrikulski (AV) čvor je mala subendokardna struktura unutar interatrijskog septuma koja se nalazi na spoju specijaliziranih provodnih putova koji vode impulse kroz atrij. Kao i SA čvor, AV čvor je obilno innerviran od strane autonomnog živčanog sustava dok je prokrvljen od ogranka desne koronarne arterije u 90% slučajeva, a rjeđe (10%) i iz septalnih grana lijeve prednje silazne koronarne arterije. Histološko ispitivanje AV čvora otkriva različite stanice uklopljene u kolagensku mrežu koje uključuju P stanice (iako ne

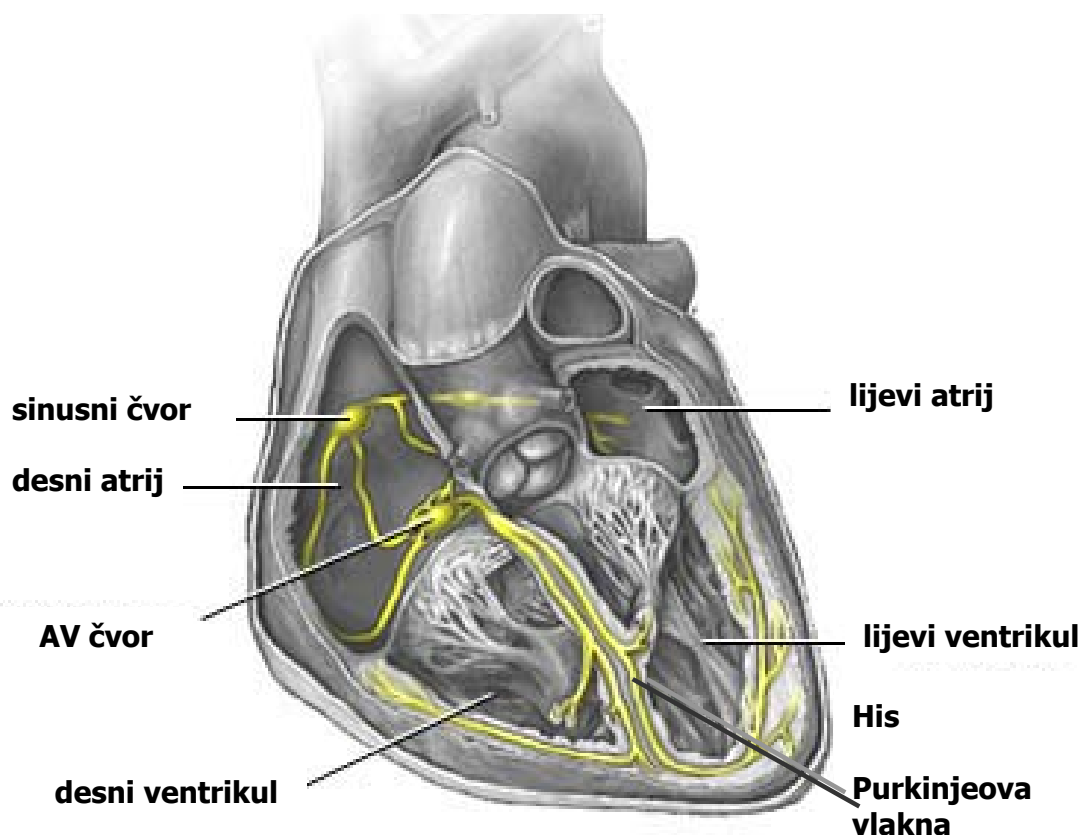
onoliko koliko u SA čvoru) atrijske tranzicijske stanice, obične stanica miokarda i Purkinjeove stanice.⁵

1.1.2.3. Hisov snop

Purkinje vlakna koja nastaju iz područja distalnog AV čvora postepeno pritječu kako bi oblikovala Hisov snop, usku cjevastu strukturu koja je se dijeli na lijevu i desnu granu. Hisov snop je relativno slabo autonomno inerviran, iako je njegov dovod krvi prilično velik, a potječe iz ogranka desne koronarne arterije kao i septalnih grana lijeve prednje silazne arterije. Uzdužna struktura Purkinje vlakana, podijeljena u odvojene paralelne odjeljke kolagenskim skeletom, može se razabrati histologijskim ispitivanjem u Hisov snop. Relativno rijetke P stanice također mogu biti ugrađene u sklopu kolagena.⁵

1.1.2.4. Lijeva i desna grana

Lijeva i desna grana čine sustav složene mreže isprepletenih Purkinjeovih vlakana koja uvelike varira među pojedincima. U nekim slučajevima, navedene strukture jasno tvore trifascikularni ili kvadrifascikularni sustav. U drugim slučajevima, međutim, detaljna analiza provodnog sustava nije uspjela predstaviti razgraničene grane. Desna grana je obično samostalna, diskretna struktura koje se proteže desnom stranom interventrikularnog septuma u bazu prednjeg papilarnog mišića, gde se dijeli na tri ili više grana. Lijeva grana često prolazi kao vrlo široki pojas isprepletenih vlakana koja se šire iznad lijevog ventrikla, ponekad u dva ili tri različita snopića. Postoji relativno mala autonomna inervacija sustava grana, ali je opskrba krvlju ekstenzivna, pri čemu većina područja prima ogranke iz desnog i lijevog koronarnog sustava.⁵



Slika 1.1.-1. Anatomija provodnog sustava

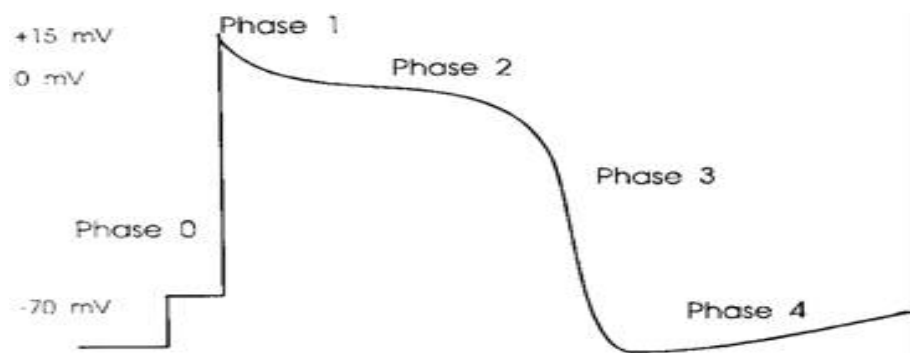
1.1.3. Fiziologija

SA čvor ima najvišu stopu spontane depolarizacije (automatičnosti) u specijaliziranom provodnom sustavu, a u uobičajenim okolnostima, automatičnost je glavni generator impulsa.⁶ Njegova jedinstvena lokacija pruža idealan ambijent za kontinuirani monitoring i trenutno usklađivanje srčanog ritma kako bi se ispunile promjenjive metaboličke potrebe tijela. SA čvor je spojen na AV čvor s nekoliko specijaliziranih

tračaka, čija funkcija nije u potpunosti razjašnjena, a izgled akcijskog potencijala prikazan je na slici 1.1.-2. .

Čini se da AV čvor ima tri glavne funkcije: odgodu donošenja impulsa za oko 0,04 sekundi, pod normalnim okolnostima, dozvoljavanje potpunog pražnjenja atrija s odgovarajućim punjenjem ventrikla te služi kao pomoćni generator impulsa, s obzirom na njegovu koncentraciju P stanica koja je po veličini druga, odmah iza SA čvora, a također djeluje kao vrsta filtera, ograničavajući ventrikularnu stopu u slučaju atrijske tahiaritmije.⁷

Hisov snop proizlazi iz Purkinjeovih vlakana koje potječu iz AV čvora, iako točno mjesto na kojem završava AV čvor i počinje Hisov snop nije predstavljen niti anatomski, niti električki. Odvajanje Hisovog snopa u zasebne uzdužne odjeljke kolagenskim nitima omogućava uzdužno odvajanje električnih impulsa.⁸ Dakle, lokalizirana lezija ispod bifurkacije Hisovog snopa može uzrokovati specifični provodni defekt (npr. lijevi prednji fascicular blok). Lijeva i desna grana su direktni nastavak vlakana Hisovog snopa. Bolest bilo kojeg dijela u sustavu lijeve ili desne grane može uzrokovati provodne defekte koji mogu utjecati na AV sinkroniju ili spriječiti sinkroniziranu aktivaciju lijevog i desnog ventrikula.⁹ Popratne hemodinamske posljedice imaju znatnu kliničku relevantnost uz napomenu da je bolest provodnog sustava je često difuzna.



Slika 1.1.-2. Akcijski potencijal

1.1.4. Elektrostimulator i elektrode

Sistem elektrostimulacije čine elektrostimulator (pulsni generator) te jedna ili više elektroda. Elektrostimulator je uređaj koji se sastoji od baterije i elektroničkog dijela uklopljenih u hermetički zatvorenu titanijsku košuljicu. Litij-jodinska baterija zadržava zadovoljavajuću voltažu 90% svojega života, a tek na kraju voltaža progresivno pada. Mjereći otpor baterije, možemo prilično sigurno odrediti približavanje iscrpljenja baterije, kada se planira elektivna zamjena elektrostimulatora. Elektronički dio sastoji se od izlaznoga kruga i vremenskoga brojača koji broji unatrag. Kada brojač dostigne nulu, izlazni se krug pobudi na okidanje električnoga impulsa, a u isto vrijeme brojač se vraća na početnu vrijednost. Vrijeme između dva impulsa naziva se interval uskakanja (engl. escape interval) i odgovara osnovnoj frekvenciji elektrostimulatora. Električni impuls dolazi u fiksnom intervalu bez obzira na spontanu srčanu aktivnost. Takav stimulator radi u fiksnom odnosno asinkronom načinu rada, interferira sa spontanom srčanom aktivnošću, ako je prisutna, što je u vulnerabilnoj fazi ciklusa (područje oko vrha T-vala) svakako nepoželjno. Ako se brojač vrati na početnu vrijednost u trenutku spontanoga srčanog impulsa, interferencija elektrostimulatora i spontanog ritma se izbjegava. Dodavanjem elektroničkog sklopa koji zamjećuje spontanu srčanu aktivnost asinkroni elektrostimulator se pretvara u stimulator na zahtjev, koji stimulira samo onda kada frekvencija vlastite srčane aktivnosti padne ispod osnovne frekvencije elektrostimulatora. Sposobnost detektiranja spontane srčane aktivnosti naziva se osjećanje (engl. sensing). Inhibicija elektrostimulatora kao odgovor na spontani srčani impuls vraća brojač na početnu vrijednost i započinje novi interval uskakanja. Za razliku od inhibicije elektrostimulatora, u okidačkom (engl. triggered) načinu rada elektrostimulator šalje električni impuls svaki put kad osjeti spontani srčani impuls, ili na kraju intervala uskakanja. Trigerirani impuls tako pada u apsolutno refraktorni period spontanog srčanog intervala. Da bi elektrostimulator mogao adekvatno osjećati spontanu aktivnost, amplituda spontanog signala koja se registrira na vrhu elektrode mora biti dovoljno visoka. To se kontrolira prilikom implantacije elektrostimulatora. Izlazna energija elektrostimulatora određena je odnosom amplitude (V) i širine impulsa (ms). što je veća amplituda i širina impulsa, to je i viša izlazna energija. Međutim, kod iste

izlazne energije manja je potrošnja struje ako je amplituda niža, a širina impulsa veća (do određene granice). Najniža energija koja dovodi do postojanog električnog odgovora miokarda zove se prag podražaja. Na prag podražaja može utjecati više čimbenika (fibroza na mjestu kontakta elektrode, nivo elektrolita, antiaritmička terapija, ishemija itd.) pa se izlazna energija postavlja na vrijednost 2-3 puta veću od praga. Kako trajnost elektrostimulatora, uz dnevni postotak vremena stimulacije, značajno ovisi i o izlaznoj energiji, testiranjem i izborom optimalne pozicije elektrode prilikom implantacije (niski prag, a visoka amplituda spontanog signala) značajno se produžava rok trajanja elektrostimulatora.

Drugi bitan dio sustava elektrostimulacije je elektroda. Elektroda se sastoji od vodiča omotanog u silikonsku gumu ili poliuretanski izolator. Jedini neizolirani dio je vršak elektrode u kontaktu s miokardom i konektor na drugom kraju koji se priključuje na elektrostimulator. Trajnost elektrode je duža od trajnosti elektrostimulatora (više od 15 godina) pa se na istu elektrodu obično izmijene tri elektrostimulatora. Integritet elektrode može se telemetrijski provjeriti mjereći otpor elektrode. Izrazit porast otpora govori za puknuće vodiča, a izrazit pad otpora za puknuće izolatora. Kada se registrira bilo koji od navedenih poremećaja, treba implantirati i novu elektrodu. Stara elektroda ostaje jer tijekom godina uraste uz stijenke vena, atrija, valvule i miokarda pa je vađenje bez specijalne opreme vrlo teško i rizično. Elektroda može biti s pasivnom i aktivnom fiksacijom, unipolarna i bipolarna, standardna i steroidna, standardna i visokootporna te transvenska i epikardna. Elektroda s pasivnom fiksacijom ima "krilca" kojima se pasivno zakvači za trabekule desnog ventrikula. Stabilna pozicija za ovu elektrodu najčešće je vršak desnog ventrikula za ventrikularnu, a desna aurikula za atrijsku elektrodu. Kako ima sve više zagovornika i dokaza da elektrostimulacija iz vrha desnog ventrikula zbog obrnutog širenja impulsa kroz ventrikul (od vrha prema bazi), može uzrokovati intraventrikularnu i interventrikularnu disinergiju, čini se da bi u budućnosti standardna pozicija za ventrikularnu elektrodu mogao biti interventrikularni septum odnosno izlazni trakt desnog ventrikula, a interatrijski septum za atrijsku elektrostimulaciju. To se pouzdano može postići samo elektrodom s aktivnom fiksacijom koja se pričvrsti na željeno mjesto. Bipolarna elektroda ima dva izolirana vodiča u istoj silikonskoj košuljici. Za razliku od unipolarne elektrode gdje se električni impuls stvara

između vrha elektrode i kućišta elektrostimulatora, kod bipolarne elektrode to se zbiva između dvaju polova elektrode razmaknuta obično 2-3 cm. Prednost bipolarne elektrode je izbjegavanje inhibicije elektrostimulatora miopotencijalima okolnih mišića (osjetljivost se može preciznije namjestiti), kao i izbjegavanje stimulacije okolnih skeletnih mišića. Nedostatak je što su u odnosu na unipolarne elektrode, ove elektrode deblje pa se nerijetko dvije elektrode ne mogu implantirati kroz istu venu. Steroidne elektrode imaju mali rezervoar koji na vrhu postepeno otpušta kortikosteroid, što smanjuje upalnu reakciju na mjestu kontakta elektrode. Time se kronično postižu bolji parametri (niži prag, veća amplituda spontanog signala). Visokootporne elektrode troše znatno manju energiju pa se trajnost elektrostimulatora povećava. Za razliku od transvenskih, epikardne elektrode su posebnog dizajna jer se ušivaju na srce i rabe se ako je zbog drugih razloga potrebna torakotomija.

1.1.5. Načini elektrostimulacije

Elektrostimulatori se dijele na jednokomorske (desni atrij ili ventrikul), dvokomorske (desni atrij i ventrikul) te trokomorske-biventrikularne (desni atrij, desni i lijevi ventrikul).

Način elektrostimulacije se kategorizira putem petoslovnog „NASPE/BPEG“ koda. Prvo slovo govori o šupljini koja se stimulira (O-nijedna, A-atrij, V ventrikul, D-dual (atrij i ventrikul), drugo o šupljini koja se „osjeća“ (O, A, V, D), treće znači odgovor na zamijećenu vlastitu aktivnost (O-bez „osjećanja“, T-trigerirano, I-inhibirano, D (T+I ovisno o potrebi), Četvrto mogućnost modulacije frekvencije (O, R-engl. rate response) i peto antitahikardne funkcije (O-ništa, P-antitahikardni „pacing“, S-shock, D-dual (P+S) Jednokomorska stimulacija može biti AAI(R) ili VVI(R). Ako se elektroda implantira u ventrikul, onda se radi o VVI-načinu rada gdje se ventrikul stimulira programiranom frekvencijom u odsutnosti vlastite srčane aktivnosti. Vlastita aktivnost više frekvencije inhibira elektrostimulator. Ako je elektroda implantirana u atrij, radi se o AAI-načinu rada. Stimulira se samo atrij, i to u nedostatku spontane atrijske aktivnosti, a vlastita atrijska aktivnost više frekvencije inhibira elektrostimulator. AAI-način je kontraindiciran kod kronične fibrilacije atrija te

atrioventrikularnih (AV) smetnji provođenja. R-komponenta modulira frekvenciju kod fizičkog napora, i to frekvenciju atrijske u AAIR-načinu (engl. mode), a frekvenciju ventrikula u VVIR-načinu. Jednokomorski elektrostimulator može raditi i u AAT ili VVT-načinu. U ovom načinu stimulira se atrij, odnosno ventrikul u odsutnosti vlastite aktivnosti, a u slučaju vlastite aktivnosti stimulira se dodatno sinkrono s P-valom u AAT, odnosno s R valom u VVT-načinu rada. Oba načina rabe se samo privremeno kad se želi izbjeći neodgovarajuća inhibicija elektrostimulatora vanjskim elektromagnetskim stimulusima (npr. elektrokauter pri operacijama). Pri otkrivanju ovih stimulusa elektrostimulator će umjesto inhibicije kao u VVI-načinu, stimulirati sinkrono sa stimulusom ili ako su stimulusi brze frekvencije, onda u maksimalno programiranoj frekvenciji. Treći način u koji se može programirati jednokomorski elektrostimulator je AOO ili VOO-način rada. Ovdje se atrij ili ventrikul stimulira u fiksno programiranoj frekvenciji, bez obzira na vlastitu aktivnost ili vanjsku elektromagnetsku stimulaciju. Koristi se samo privremeno kada je potrebna stalna elektrostimulacija, a postoji mogućnost interferencije s vanjskim elektromagnetskim poljem (npr. uporabe elektrokautera). Nedostatak ovog načina je mogućnost stimulacije u vulnerabilnoj fazi u slučaju oporavka vlastite aktivnosti.

Dvokomorska elektrostimulacija podrazumijeva implantaciju dviju elektroda, jedne u atrij za „osjećanje“ i stimulaciju atrijske, a druge u ventrikul za „osjećanje“ i stimulaciju ventrikula. Način rada opisuje se kao DDD ili DDDR ako postoji funkcija modulacije frekvencije, premda se u nekim rjetkim situacijama mogu rabiti i DOO, DDI ili DDT-način rada. U DDD-načinu u odsutnosti vlastite aktivnosti stimuliraju se i atrij i ventrikul u programiranoj frekvenciji i sa zadanim AV-intervalom. Kad se registrira vlastita atrijska aktivnost, atrijska stimulacija je inhibirana, a ako se nakon zadanog AV-intervala ne pojavi spontani ventrikularni impuls, onda se nakon isteka AV-intervala stimulira ventrikul. Inače je ventrikularna stimulacija inhibirana. Ako se pojavi atrijska ekstrasistola, nakon zadanog AV-intervala stimulira se ventrikul (atrij je okidač za stimulus ventrikula). DOO i DDT su načini koji se rabe u istim indikacijama kao AAT i VVT kod jednokomorskih elektrostimulatora, s time što se ovdje stimuliraju i atrij i ventrikul. DDI-način stimulacije rabi se kod intermitentne atrijske tahiaritmije, i za razliku od DDD- načina, ovdje atrij ne dovodi do okidanja u

ventrikulu. Atrijsko-ventrikularna veza održana je samo ako nema spontane aktivnosti, a ako postoji spontana atrijska aktivnost normalne frekvencije, tada postoji AV-disocijacija.

Posebna je vrsta "single lead" VDD-način elektrostimulacije. Indikacija za ovaj način je potpuno normalna spontana atrijska aktivnost (stabilan sinusni ritam) uz smetnju provođenja na nivou AV-čvora. Ovdje se koristi samo jedna specijalna elektroda koja osim stimulacije ventrikula ima mogućnost nekontaktnog osjećanja spontane atrijske aktivnosti. U tu svrhu na 11-15 cm od vrha elektrode (ovisno o veličini srca i desnog atrija) postoje na površini elektrode dva posebna prstenasta pola. Njima se osjeća atrijska aktivnost koja nakon zadanog AV-intervala uzrokuje okidanje, tj. stimulaciju ventrikula. Ovakav sustav primjereno „osjeća“ i atrijsku i ventrikularnu spontanu aktivnost, stimulira se ventrikul, ali nema mogućnosti stimulacije atrija.

Trokomorska-biventrikularna elektrostimulacija je nova kategorija. Implantiraju se tri elektrode: jedna u desni atrij, druga u desni ventrikul, a treća u posterolateralnu ili lateralnu granu koronarnog sinusa i služi za stimulaciju lijevog ventrikula. Indikacija je kardijalno zatajivanje (NYHA III ili IV) rezistentno na medikamentnu terapiju, uz blok lijeve grane te znakove interventrikularne i intraventrikularne disinerije. Svrha je sinkronizirati kontrakcije različitih dijelova lijevoga ventrikula te lijevoga i desnoga ventrikula, čime se poboljšava hemodinamika.

Na tržištu već postoje i implantabilni atrijski kardioverteri te dvokomorski elektrostimulatori s mogućnošću prevencije i liječenja atrijskih tahiaritmija s pomoću elektrostimulacije. Oni se osim „pretjecanja“ baziraju i na postekstrasistolčkoj stimulaciji te stimulaciji nakon prebacivanja s postupnim usporenjem, čime se prevenira kratko-duga-kratka (engl. short-long-short) sekvencija koja predisponira recidivu tahiaritmije. Korisnom se pokazala i biatrijska elektrostimulacija, elektrostimulacija desnoga atrija s više mjesta te stimulacija interatrijskoga septuma umjesto aurikule desnoga atrija. Zbog činjenice da atrijske aritmije najčešće ne ugrožavaju život, mogu se liječiti radiofrekventnom ablacijom ili kirurškim pristupom. Uz način rada, osnovnu frekvenciju, izlaznu energiju, parametre osjećanja i refraktorne periode, neki elektrostimulatori imaju i dodatne funkcije. Autonomještanje izlazne energije štedi energiju i povećava rok trajanja elektrostimulatora. Uređaj

kompleks po kompleks sam prilagođava izlaznu energiju oko 0,25 V iznad praga, za razliku od standardnoga načina gdje se izlazna energija postavlja na vrijednost 2-3 puta veću od praga (obično 2,0-3,0 V). Samoprebacivanje (engl. mode switch) važna je funkcija koju danas ima većina dvokomorskih elektrostimulatora. U slučaju pojave atrijske tahiaritmije (npr. fibrilacije atrijske) brza frekvencija atrijske trigerira stimulaciju ventrikula u maksimalno programiranoj frekvenciji (najčešće 140/min). Međutim algoritam elektrostimulatora zamjećuje naglo ubrzanje atrijske frekvencije i automatski prebacuje elektrostimulator iz DDD u DDI- način rada. Time više nema atrijskog okidanja impulsa u ventrikulu i ventrikul se stimulira u bazalnoj frekvenciji (npr. 70/min). Kad se fibrilacija atrijske konvertira u sinusni ritam, algoritam zamjećuje pad atrijske frekvencije i način rada se automatski iz DDI vraća u DDD-način rada. Za moduliranje frekvencije (engl. rate-response) postoje različiti senzori. Većina elektrostimulatora koristi sensor aktivnosti koji registrira pokrete i potrebe tijela i na taj način regulira frekvenciju. Drugi uređaji kao senzor koriste dužinu QT-intervalu koja se mijenja ovisno o simpatičkoj stimulaciji. U istu svrhu može služiti i registriranje minutne ventilacije. Neki elektrostimulatori kombiniraju dva senzora i na taj način postižu bolju prilagodbu frekvencije psihofizičkom stresu (senzor aktivnosti reagira brzo i naglo, a QT-interval ili minutna ventilacija sporije, ali trajnije).

Algoritam za nagli pad frekvencije (engl. rate drop response) koristi se u terapiji kardioinhibitorne vazovagalne sinkope. Kad elektrostimulator registrira nagli pad frekvencije, tada počne elektrostimulacija interventnom frekvencijom od 100 do 120/min tijekom nekoliko minuta. Višom frekvencijom pokušava se bar djelomično kompenzirati dodatna vazodepresorna komponenta vazovagalne reakcije.

1.1.6.Indikacije za trajnu elektrostimulaciju

Odluka za ugradnju trajnog elektrostimulatora važna je i treba se temeljiti na čvrstim kliničkim dokazima. Zajednički odbor American College of Cardiology i American Heart Association je formiran 80-ih godina prošlog stoljeća kako bi osigurao standardizirane kriterije za ugradnju elektrostimulatora. Te su smjernice prvi put objavljene 1984¹⁰ a u novije vrijeme revidirane 2002.¹¹ Ipak, mora se uzeti u obzir da je medicina znanost koja se stalno mijenja te se apsolutne i relativne indikacije za stalnu elektrostimulaciju mogu mijenjati kao rezultat napretka u dijagnozi i liječenju aritmija.¹² Kada se prilazi bolesniku s dokumentiranom ili sumnjom na bradiaritmiju, važno je uzeti u obzir kliničke postavke. Dakle, opće zdravstveno stanje pacijenta mora se uzeti u obzir kao i njegovo zanimanje ili želju da upravlja motornim vozilom ili opremom gdje sigurnost drugih pojedinaca može biti u opasnosti. U ACC / AHA klasifikaciji, postoje tri klase indikacije za trajnu ugradnju elektrostimulatora, definirane kako slijedi:

preporuke prema razredima:¹⁴

- I Dokazi i/ili opća suglasnost da je neki dijagnostički postupak/terapija/procedura uporabljiv i učinkovit
- II Proturječni dokazi i/ili mišljenja o uporabljivosti/učinkovitosti terapije
- IIa Dokazi/mišljenja govore u prilog uporabljivosti/učinkovitosti
- IIb Uporabljivost/učinkovitost je na temelju dokaza/mišljenja manje sigurna
- III Dokazi i/ili opća suglasnost je da neki dijagnostički postupak/terapija/procedura nije uporabljiv/učinkovit i u nekim slučajevima može biti škodljiv

razina dokaza (potkrijepljenosti)

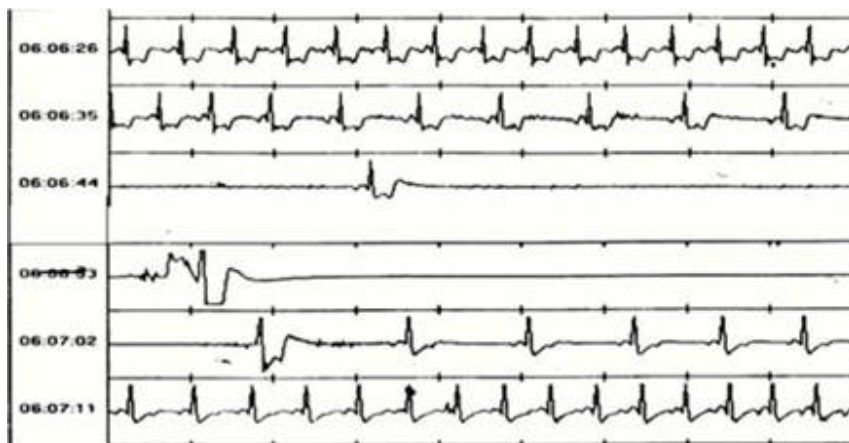
- A Podaci iz više randomiziranih kliničkih pokusa ili meta analiza
- B Podaci iz jednog randomiziranog kliničkog pokusa ili velikih nerandomiziranih studija
- C Suglasnosti stručnjaka i/ili malih studija, retrospektivne studije i registri

1.1.6.1. Bolest sinusnog čvora (SSSy)

Bolest sinusnog čvora označava više sindroma disfunkcije SA čvora (slika 1.1.-3.), od obično benigne sinusne bradikardije do sinusnog aresta ili tzv. sindroma tahikardije-bradikardije.¹⁵ Potonji je karakteriziran paroksizmima atrijskih tahiaritmija kod bolesnika sa sinusnom bradikardijom ili sinoatrijskim blokom. Kod bolesnika sa učestalim, dugotrajnim epizodama ili trajnom atrijskom fibrilacijom može doći do remodelacije atrijskog miokarda uključujući i područje SA čvora.¹⁶

Kada se postavi dijagnoza bolesti sinusnog čvora pitanje je da li bolesnik ima indikaciju za trajnu elektrostimulaciju srca. Dugotrajno iskustvo uz nekoliko studija dokazalo je da elektrostimulacija kod bolesnika sa bolesnim sinusnim čvorom doprinosi više ublažavanju simptoma i redukciji pojave epizoda AF (slika 1.1.-4.) nego smanjenju mortaliteta.¹⁷ Važno je napomenuti da kada se postavi dijagnoza bolesti sinusnog čvora, velika je vjerojatnost pojave atrijskih tahiaritmija, te je osim elektrostimulacije potrebno razmotriti uvođenje peroralne antikoagulantne terapije (ako nije kontraindicirana).

Način elektrostimulacije kod bolesti sinusnog čvora ovisi o simptomima koji variraju od palpitacija, opće slabosti, presinkopa pa do sinkope. Odabir načina stimulacije prema sadašnjim uvjerenjima govori u prilog dvokomornoj elektrostimulaciji uz minimalizaciju stimulacije u DV (s namjerom da se izbjegnu promjene uzrokovane stimulacijom iz apeksa DV), moduliranje frekvencije stimuliranja te brojni antitahikardijski algoritmi kombinirani sa stimulacijom iz interatrijskog septuma, rađe nego iz aurikule.¹⁸ Što se tiče izbora AAI ili DDD elektrostimulatora treba uzeti u obzir da iako je DDD elektrostimulator skuplji postoji mogućnost, iako mala (incidencija oko 1% godišnje), razvoja AV bloka.



Slika 1.1.-3. Drastičan primjer disfunkcije sinusnog čvora manifestirane kroz 7 i 10 sekundi asistolije, dokumentirano pomoću „loop recordera“ u pacijenta s sinkopom.



Slika 1.1.-4. Izmjenična fibrilacija atrijske i sinusne bradikardije.

Preporuke za elektrostimulaciju kod bolesti sinusnog čvora.¹¹

- I**
1. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira simptomatskom bradikardijom sa ili bez epizoda tahikardije. Bradikardija se može javiti spontano ili je uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje prihvatljive alternative.
 2. Sinkopa uz bolest sinusnog čvora, bilo spontano, bilo da je inducirana tijekom elektrofiziološkog ispitivanja.

3. Bolest sinusnog čvora koja se manifestira kao simptomatska kronotropna inkompetencija: spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju ne postoje prihvatljive alteranative.

- IIa** 1. Simptomatska bolest sinusnog čvora (spontano ili uzrokovana medikamentnom terapijom za koju nema prihvatljive alternative) ali za koju nije verificirana povezanost između simptoma i bradikardije. Frekvencija srca u mirovanju mora biti manja od 40/min.
2. Sinkopa nema drugog uzroka osim patološkog elektrofiziološkog nalaza korigiranog vremena oporavka sinusnog čvora (CSNRT veće od 500 ms)

- IIb** 1. bolesnici s minimalno izraženim simptomima, s frekvencijom srca u mirovanju manje od 40/min. u budnom stanju, bez kronotropne inkompetencije.

- III** 1. Asimptomatska bolest sinusnog čvora uključujući i korištenje lijekova koji uzrokuju bradikardiju.
2. Elektrokardiografski nalaz disfunkcije sinusnog čvora sa simptomima koji nisu povezani s bradikardijom.
3. Simptomatska bolest sinusnog čvora uzrokovana terapijom lijekovima za koje postoji prihvatljiva alternativa.

1.1.6.2. Atrioventrikulski blok (AV blok)

Kod AV bloka aktivacija atrija se produljeno provodi na ventrikule ili se uopće ne provodi u razdoblju kada se ne očekuje refrakternost provodnog sustava (AV čvor, His-Purkinje sustav).¹⁹ Tradicionalno, prema EKG kriterijima (slike 1.1.-5.; 1.1.-6.), AV blok se dijeli na blok prvog, drugog i trećeg stupnja, a prema anatomskom mjestu gdje nastupa blok u provođenju na supra-, intra- i infrahisni.²⁰ U slučaju totalnog AV bloka postoje brojne nerandomizirane studije koje pokazuju da trajna elektrostimulacija produljuje život, osobito kod bolesnika s anamnezom sinkope.²¹ Kod AV bloka prvog stupnja, indikacije za trajnu elektrostimulaciju su kontroverzne, osim ako smetnje provođenja

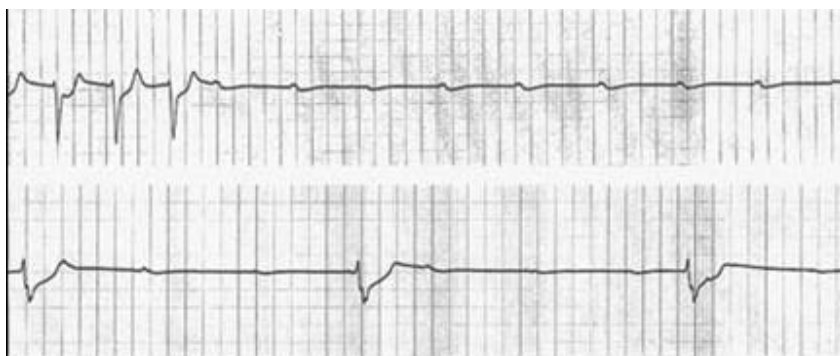
nastaju ispod AV čvora ili su prisutni simptomi.²² Ipak, neki autori smatraju da bi se trebala razmotriti implantacija trajnog elektrostimulatora srca i bez prisutne simptomatske bradikardije ili srčane bolesti jer je preživljenje značajno bolje kod bolesnika sa trajnim ES srca, osobito ako se tijekom noći kod bolesnika javlja AV blok drugog stupnja tip I.²³ Kod AV bloka drugog stupnja (tip II), osobito uz široke QRS komplekse (slika 1.1.-7.), progresija u totalni AV blok i pojava simptoma je česta stoga se preporuča trajna elektrostimulacija.²⁴ Kod bolesnika s AV blokom prvog stupnja (slika 1.1.-8.), elektrostimulacija se ne preporuča osim ako se PR interval ne prilagođava frekvenciji tijekom tjelesne aktivnosti ili je predug (obično iznad 300 ms) pa uzrokuje simptome zbog nedovoljnog punjenja lijevog ventrikula (LV), ili povećava plućni kapilarni tlak jer se atrijska sistola odvija simultano sa LV sistolom.²⁵ U takvim, rijetkim slučajevima nekontrolirane studije su pokazale smanjenje simptoma kod bolesnika. Treba napomenuti da kada se postavi indikacija za trajnu elektrostimulaciju srca treba provjeriti je li AV blok uzrokovan reverzibilnim uzrokom (akutni infarkt miokarda-AIM, elektrolitski poremećaji, lijekovi koji se mogu izostaviti iz terapije kao što su digoksin, ne-dihidropiridinski kalcijски blokatori, „sleep“ apneja, perioperativna hipotermija, upala).

Preporuke za elektrostimulaciju kod stečenog AV bloka¹¹

- I**
 - 1. Simptomatski AV blok trećeg i drugog (Mobitz I ili II) stupnja.
 - 2. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom trećeg ili drugog stupnja.
 - 3. AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I i II) stupnja:
 - (a) nakon ablacija AV čvora
 - (b) postoperacijski (nakon zahvata na valvulama) bez mogućnosti povlačenja AV bloka
- IIa**
 - 1. Asimptomatski AV blok trećeg ili drugog (Mobitz I ili II) stupnja
 - 2. Simptomatski AV blok prvog stupnja

IIb 1. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre syndrome) s AV blokom prvog stupnja.

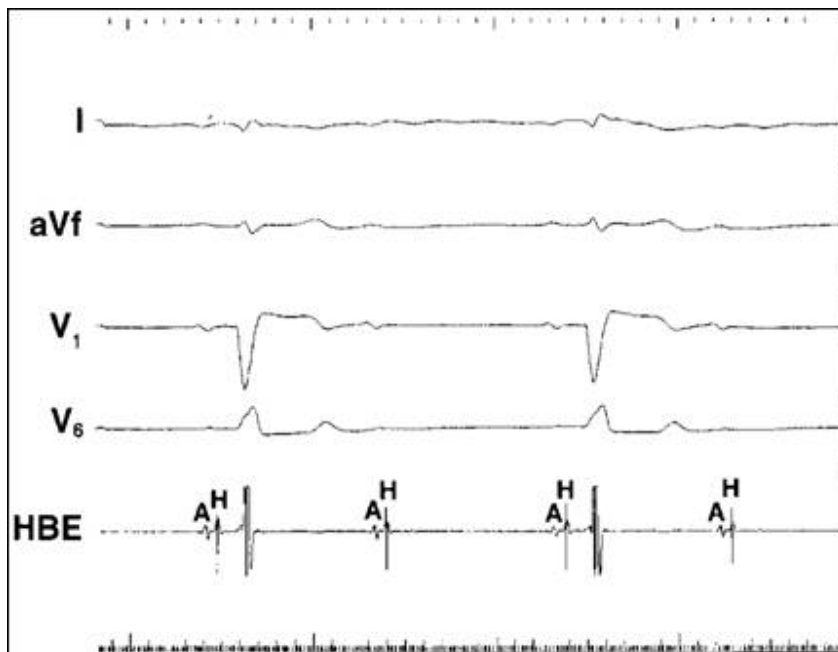
- III** 1. Asimptomatski AV blok I stupnja
2. Asimptomatski suprahisni AV blok drugog stupnja tipa Mobitz
3. AV blok za koji se očekuje da će proći



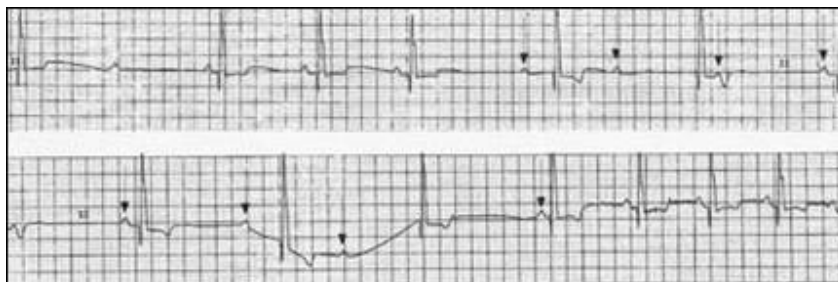
Slika 1.1.-5. Totalni AV blok. Doknadni ritam u pacijenta sa blokom na AV čvoru obično je znatno brži negio u pojediniaca s intra-Hisnim ili infra-Hisnim blokom, iako postoji znatno preklapanje među grupama.



Slika 1.1.-6. 2: 1 AV blok, Mjesto bloka nije sigurno, ali je prisutnost naizmjeničnog bloka lijeve i desne grane ukazuje na to da je blok infranodalne lokalizacije.



Slika 1.1.-7. Primjer 2:1 AV bloka s razinom bloka koja se nalazi unutar His-Purkinje sustava. U nazočnosti uskog QRS kompleksa, 2: 1 AV blok se obično nalazi na AV čvoru dok široki QRS kompleks u provedenim otkucanjima često indicira infranodalni blok.



Slika 1.1.-8. Primjer vagotoničnog bloka. P valovi su označeni strelicama. Istovremena pojava AV bloka i usporavanje stope sinusa je dijagnoza hipervagotonije. Ovaj tip bloka nalazi se na razini AV čvora. Općenito se smatra benignim i ne zahtjeva trajni elektrostimulator, osim ako je pacijent jako simptomatičan.

1.1.6.3. Bifascikularni i trifascikularni blok

Pojam bifascikularni blok odnosi se na EKG pojavu kompletnog bloka desne grane uz prednji ili stražnji lijevi hemiblok ili pojavu izoliranog kompletnog bloka lijeve grane.²⁶ Pojam trifascikularni blok odnosi se na smetnje provođenja u sve tri grane istovremeno iako se pojam također koristi za opis bifascikularnog bloka uz AV blok prvog stupnja. Pojam izmjenični blok grane se odnosi na pojavu bloka sva tri fascikla zabilježen na istom ili uzastopnim EKG-ima. Kod bolesnika koji nisu imali sinkopu, vjerojatnost progresije u totalni AV blok je mala i nema ni jedne neinvazivne procedure s visokom prediktivnom vrijednošću.²⁷ Elektrofiziološke studije su pokazale da je nalaz HV intervala >100 ms ili nalaz intra, tj. infra Hisnog bloka tijekom inkrementalne stimulacije atrijske pri stimulaciji <150 /min. visoko prediktivan za razvoj AV bloka visokog stupnja, ali učestalost navedenih nalaza je mala, stoga je i njihova osjetljivost mala.²⁸ Stoga kod asimptomatskih bolesnika s bi- ili tri-fascikularnim blokom trajna elektrostimulacija je indicirana kod onih bolesnika koji razviju intermitentni AV blok drugog ili trećeg stupnja ili pokazuju znakove značajnog oštećenja provodnog sustava ispod AV čvora (HV > 100 ms, intra- ili infra Hisni blok tijekom inkrementalne stimulacije atrijske) tijekom elektrofiziološkog ispitivanja.²⁹ Nepoznato je da li elektrostimulator, osim sprječavanja simptoma, utječe na preživljenje (do danas nije dokazano da trajna elektrostimulacija utječe na preživljenje).³⁰ Kod bolesnika sa sinkopom i blokom grane dokaz smetnji provođenja u His-Purkinjeovom sustavu predviđa pojavu AV bloka u 87% pacijenata. Ti bolesnici imaju indikaciju za ugradnju trajnog elektrostimulatora srca (razred I, razina dokaza C).³¹ Kod bolesnika s blokom grane i urednim nalazom elektrofiziološkog ispitivanja, korištenjem "loop recordera" dokazano je da je većina sinkopa bila uzrokovana asistoličkim pauzama, većinom tijekom naglo nastalog prolaznog AV bloka. Zbog visoke vjerojatnosti razvoja AV bloka kod bolesnika s blokom grane i sinkopom, a urednim HV intervalom, prihvatljiva strategija je implantacija trajnog elektrostimulatora srca, a ne loop recorder (Razred IIa, razina dokaza C).³²

Kod bolesnika s AV blokom nužni su stimulacija i sensing ventrikula. Prihvatljivi načini stimulacije su VVI i DDD ili VDD. Prospektivne, randomizirane studije bolesnika sa sinusnim ritmom, uspoređivale su elektrostimulaciju samo u DV i u DA i DV, gdje su primarni cilj (engl. endpoint) bili mortalitet, kvaliteta života, razvoj fibrilacije atrijske,

tromboembolije.³³ U COTPP studiji (60% bolesnika s AV blokom), nije bilo statistički značajne razlike u primarnom cilju (smrt, kardiovaskularna bolest).³⁴

Posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s AV blokom ili blokom grane i indikacijom za trajnu elektrostimulaciju a koji imaju sniženu ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula (EFLV<35%). Kod ovakvih bolesnika treba razmotriti da li je bolesnik kandidat za implantaciju kardioverter-defibrilatora i/ili resinkronizacijske terapije.

Preporuke za elektrostimulaciju kod kroničnog bifascikularnog i trifascikularnog bloka.¹¹

- I**
 - 1. Intermitentni AV blok trećeg stupnja
 - 2. AV blok drugog stupnja tip Mobitz II
 - 3. Izmjenjivanje bloka grane
 - 4. Elektrofiziološki nalaz produljenog HV intervala (veći od 100 ms; slika 1.1.-9.) ili elektrostimulacijom induciran infrahisni blok kod simptomatskih bolesnika,.
- IIa**
 - 1. Sinkopa za koju se nije dokazalo da je uzrokovana AV blokom a drugi mogući uzroci su isključeni posebno VT.
 - 2. Slučajan nalaz značajno produljenog HV intervala (>100 ms) ili induciranog infrahisnog AV bloka tijekom elektrofiziološkog ispitivanja kod asimptomatskih bolesnika.
 - 3. Neuromuskularne bolesti (miotonična mišićna distrofija, Kearns-Sayre sindromom s bilo kojim fascikularnim blokom.
- IIb**
 - nema
- III**
 - 1. Blok grane bez AV bloka ili simptoma.
 - 2. Blok grane i AV blok prvog stupnja bez simptoma.



Slika 1.1.-9. Intrakardijalna snimka u pacijenta s lijevim blokom grane. Produženi HV interval (80 milisekundi) je indikator za infranodalnu bolest provodnog sustava.

1.1.6.4. Hipersenzitivni karotidni sinus

Neki bolesnici sa sinkopom imaju patološki odgovor na masažu karotidnih sinusa. Asistolija ventrikula od 3 ili više sekundi i pad sistoličkog tlaka 50 ili više mmHg su patološki i definiraju hipersenzitivni karotidni sinus.³⁵ Masaža karotidnog sinusa je postupak koji služi za dokaz sindroma hipersenzitivnog karotidnog sinusa.³⁶ Treba naglasiti da je pojava simptoma za vrijeme masaže nužna za dijagnozu sindroma karotidnog sinusa dok se bez simptoma ne postavlja dijagnoza hipersenzitivnog karotidnog sinusa.³⁷

Preporuke za elektrostimulaciju kod hipersenzitivnog karotidnog sinusa¹¹

- I Ponavljajuće sinkope uzrokovane slučajnim pritiskom na karotidni sinus, reproducibilne masažom karotidnog sinusa povezana sa asistolijom ventrikula duljom od 3 sekunde, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor

- IIa** Ponavljajuće sinkope, bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali reproducibilne masažom karotidnog sinusa uz asistoličke pauze dulje od 3 sekunde, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.
- IIb** Prva sinkopa, sa ili bez anamneze slučajnog pritiska na karotidni sinus, ali je sinkopa ili presinkopa reproducibilna masažom kardotidnog sinusa uz asistoličke pauze ventrikula dulje od 3 sekunde, a u odsutnosti lijekova koji inhibiraju sinusni čvor.
- III** Hipersenzitivni karotidni sinus bez simptoma.

1.1.6.5. Prirodene srčane greške

Elektrostimulacija djece i mladih osoba s kongenitalnom srčanom bolešću ima neke osobitosti. Često se radi o složenim palijativnim operacijama s rezidualnom abnormalnom fiziologijom i oštećenjem ventrikularne funkcije. Kod takvih osoba bradikardija može biti simptomatska pri frekvenciji koja kod zdravih osoba ne bi imala značenja.³⁸ Zbog toga je bitna povezanost simptoma i relativne bradikardije, a ne apsolutna vrijednost frekvencije. S druge strane, kliničko značenje bradikardije ovisi i o dobi. Što je dijete mlađe, to je za normalnu hemodinamiku potrebna viša frekvencija.³⁹ Kod mladih osoba s bolešću djece često intermitentne, katkada je za dijagnozu potrebno duže monitoriranje. Za tu je svrhu optimalan trajni uređaj za monitoriranje (engl. rewial) koji se implantira pod kožu. Bolesnik vanjskim aktivatorom daje signal za početak registracije, a uređaj bilježi EKG retrogradno nekoliko minuta prije nego je aktiviran. Moguće je registrirati više epizoda, a vrijeme monitoriranja je oko godinu dana. Kod djece s asimptomatskim kongenitalnim totalnim AV-blokom neke su studije pokazale da elektrostimulator može poboljšati preživljenje i spriječiti pojavu sinkopa.⁴⁰ U procjeni potrebe elektrostimulacije u asimptomatskom totalnom AV-bloku bitna je prosječna srčana frekvencija, nazočnost stanki, pridružena strukturna bolest srca, podnošenje

opterećenja i dužina QT-intervalu.⁴¹ Elektrostimulacija može biti indicirana i u nasljedno produljenom QT-intervalu praćenome ventrikularnom tahikardijom uzrokovanom bradikardijom i stankama, bez obzira na to da li stanke nastaju spontano ili nakon nužne terapije beta-blokatorom.⁴² Još jedna osobitost u male djece je način ugradnje te dugotrajni vaskularni pristup. Transvenski pristup kod vrlo male djece nije moguć pa je nužan epikardni pristup. Dodatno se moraju čuvati vaskularne strukture jer će tijekom života biti potrebno implantirati i nekoliko elektroda.⁴³

1.1.6.6. Hipertrofijska kardiomiopatija

Hipertrofijska kardiomiopatija često je praćena opstrukcijom izgonskoga trakta lijevoga ventrikula u sistoli s mitralnom insuficijencijom ili bez nje.⁴⁴ Elektrostimulacija s kratkim AV-intervalom iz vrha ventrikula može smanjiti gradijent u izgonskome traktu LV te poboljšati punjenje lijevoga ventrikula.⁴⁵ Jedan od mogućih razloga je taj što se prvo kontrahira stimulirani vrh ventrikula, a onda baza srca. Podaci o koristi elektrostimulacije u opstruktivskoj hipertrofijskoj kardiomiopatiji su proturječni. Rani rezultati upućuju na simptomatsko poboljšanje i smanjenje gradijenta izgonskoga trakta LV koje se održava čak i nakon prekida elektrostimulacije,⁴⁶ dok noviji pokusi nisu pokazali poboljšanje u kvaliteti života.⁴⁷ Bolesnici koji bi mogli imati koristi od dvokomorske elektrostimulacije su oni sa simptomatskom hipertrofijskom kardiomiopatijom refraktornom na lijekove uz značajni gradijent u izgonskome traktu LV (>30 mmHg u mirovanju ili >50 mmHg kod provokacije). Alternativna terapija je septalna miotomija ili perkutana alkoholna ablacija.⁴⁸ Kod bolesnika s većim rizikom od nagle smrti i jasnom klasičnom indikacijom za elektrostimulaciju, bolji je izbor vjerojatno implantacija kardiovertera, iako bolesnikovo stanje u tom trenutku ne zahtijeva kardioverter.⁴⁹

1.1.6.7. Kongestivno zatajivanje srca

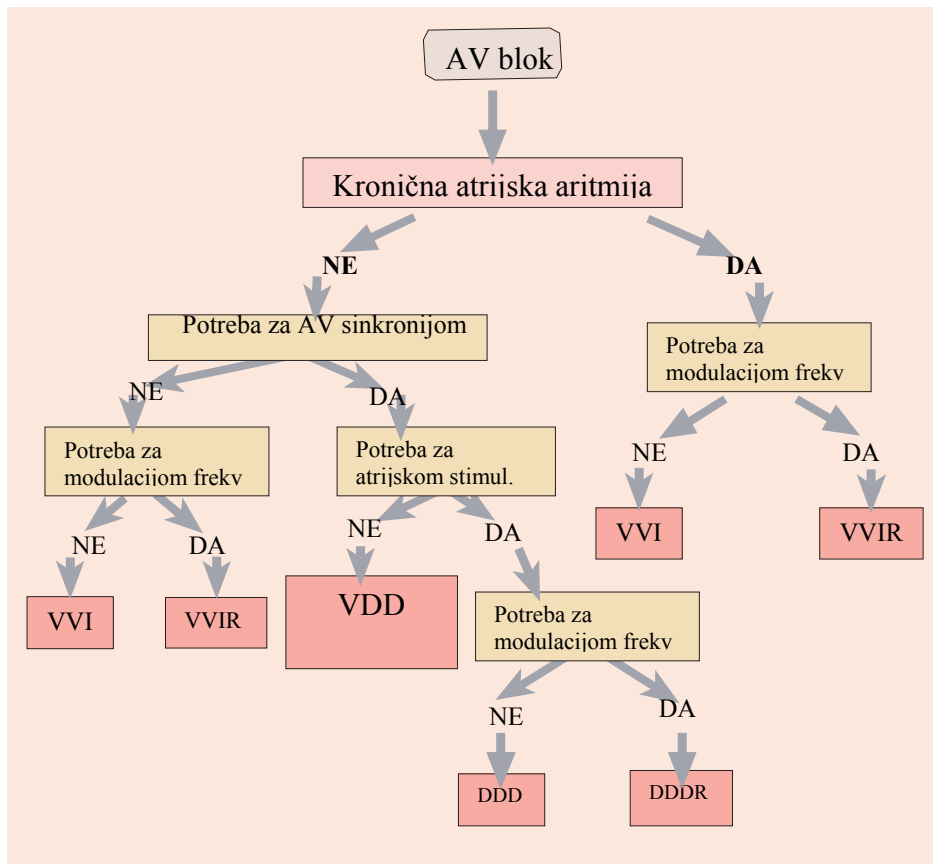
Kratki AV-interval može optimizirati punjenje lijevoga ventrikula, smanjiti mitralnu regurgitaciju i povećati udarni volumen.⁵⁰ Minutni je volumen u jednoj studiji porastao 38% ako se srce stimuliralo skraćenim AV- intervalom.⁵¹ Bazalni AV-interval u toj studiji bio je u prosjeku 280 ms. Kad je AV-interval bio kraći, nije bilo nikakve koristi.⁵² Intraventrikularne smetnje provođenja, često prisutne u kongestivnom srčanom zatajenju, vode diskoordiniranoj kontrakciji hemodinamski već ugroženoga ventrikula. Zakašnjela aktivacija lijevoga ventrikula pri elektrostimulaciji iz desnog ventrikula dovodi do disinkronije ne samo između desnoga i lijevoga ventrikula nego i između različitih dijelova lijevoga ventrikula, što dodatno remeti hemodinamiku.⁵³ Zbog disinkronije papilarnih mišića može se dodatno pogoršati i mitralna insuficijencija.⁵⁴ Biventrikularna elektrostimulacija može sinkronizirati kontrakciju unutar lijevoga ventrikula, kao i između obaju ventrikula. Time se može značajno poboljšati kardijalni indeks, smanjiti sistemska i plućna vaskularna rezistencija, kao i mitralna insuficijencija.⁵⁵ Novije su studije pokazale da se kod bolesnika u NYHA III ili IV funkcijskom stupnju srčanog zatajenja, smanjenom ejeckijskom frakcijom i blokom lijeve grane u EKG-u biventrikularnom stimulacijom poboljšava podnošenje napora pri ergometriji, kvaliteta života i učestalost rehospitalizacija.^{56,57,58} Uz to se smanjuje i širina QRS-kompleksa. Za sada još nema podataka poboljšava li se i preživljenje.^{59,60} Studije u tijeku će pokazati da li kombinacija biventrikularne elektrostimulacije i kardiovertera uz poboljšanje kvalitete života povećava i preživljenje.⁶¹ Biventrikularna elektrostimulacija može imati korist ako se radi o bolesniku u funkcijskoj NYHA klasi III ili IV uz nazočan blok lijeve grane sa širinom QRS-kompleksa ≥ 150 ms i kada je istisna frakcija (EF) $\leq 35\%$. Ako je širina QRS-kompleksa 120-150 ms, onda je poželjan dodatni kriterij asinkronije kontrakcije ventrikula. Neki od njih su preejekcijsko kašnjenje, tj. izovolumno kontrakcijsko vrijeme > 140 ms, interventrikularno mehaničko kašnjenje (aortni protok - pulmonalni protok) > 40 ms, a najvažnijim se čini dokaz disinkronije kontrakcije s pomoću tkivnoga doplera.⁶² Kod biventrikularne elektrostimulacije elektroda za lijevi ventrikul postavlja se u koronarni sinus, i to u posterolateralnu ili lateralnu granu sinusa, tj. u područje koje

se zadnje kontrahira. Postavljanje elektrode distalnije u koronarni sinus može imati suprotni učinak, tj. još više pogoršati disinkroniju i hemodinamiku.⁶³

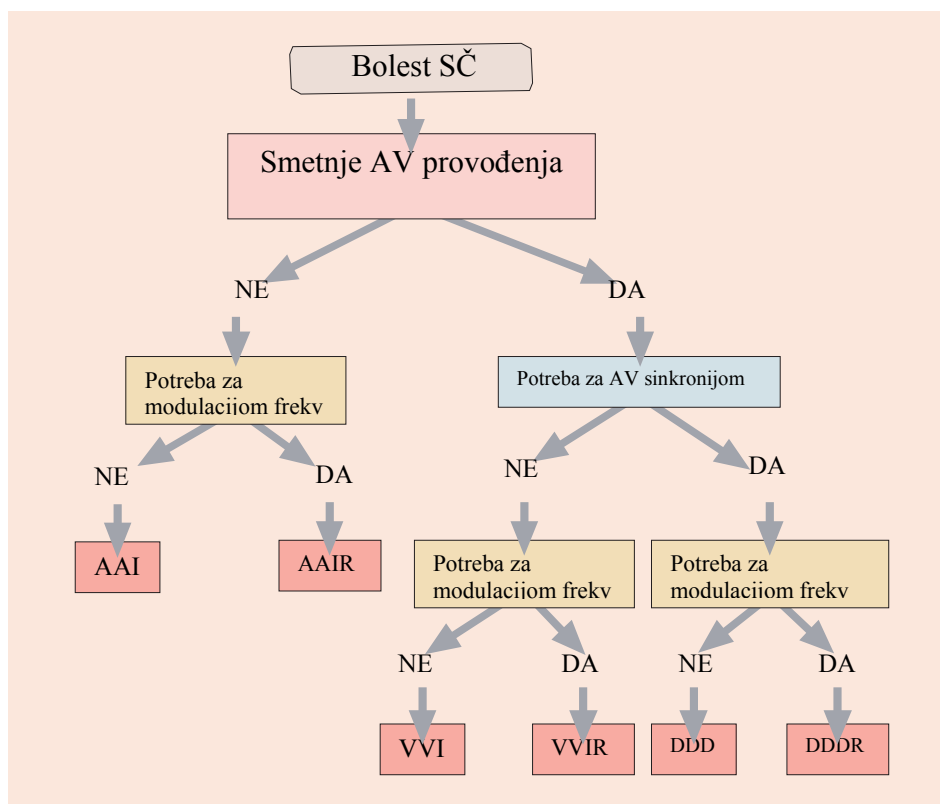
1.1.6.8. Bradiaritmije nakon transplantacije srca

Većina bradiaritmija nakon transplantacije srca povezana je s bolešću sinusnog čvora. Kod 50% bolesnika dolazi do oporavka unutar 6-12 mjeseci pa je elektrostimulacija nepotrebna u većine bolesnika. Ipak, zbog usporenoga oporavka i rehabilitacije neki savjetuju slobodniju uporabu trajne elektrostimulacije nakon transplantacije srca.⁶⁴

Važna činjenica u odabiru sustava za elektrostimulaciju (slike 1.1.-10.; 1.1.-11.) je vjerojatnost napredovanja poremećaja automatizma i provođenja u budućnosti. Izabire se sustav koji će te eventualne buduće potrebe zadovoljiti. Zato je to obično elektrostimulator s mnogo više mogućnosti nego je to pri implantaciji potrebno. Primjerice, bolest sinusnoga čvora u određenom postotku u budućnosti uzrokuje i AV smetnje provođenja, pa kad se na to sumnja, bolje je umjesto AAI odmah implantirati DDD-elektrostimulator. Studije su također pokazale da je učestalost fibrilacije atrijske, srčane insuficijencije i «pacemaker sindroma» značajno manja, a kvaliteta života veća kod DDD u odnosu na VVI-način stimulacije te uz modulaciju frekvencije (engl. rate response) kao dodatnu funkciju. VVI-elektrostimulator je tako indiciran samo kod trajne atrijske tahiaritmije te eventualno kod vrlo starih i slabo pokretnih bolesnika ili ako je potreba za elektrostimulacijom vrlo rijetka i kratka. Na ove odluke sigurno utječe i značajno niža cijena VVI uređaja te vrlo mala očekivana korist DDD u odnosu na VVI-način stimulacije kod ovakvih bolesnika.⁶⁵



Slika 1.1.10. Izbor elektrostimulatora kod AV bloka



Slika 1.1.11. Izbor elektrostimulatora kod bolesti sinusnog čvora

Elektrostimulatori, a pogotovo kardioverter-defibrilatori (ICD) su danas vrlo sofisticirani i skupi uređaji s velikim brojem programabilnih parametara, čime se uređaj može dobro prilagoditi potrebama bolesnika. Većina uređaja ima i memoriju kojom se može retrogradno provjeriti rad uređaja te slično dugotrajnom snimaču (engl. loop-rekorder) dijagnosticirati tip aritmije. Novim tehnološkim dostignućima i novim prospektivnim studijama indikacije za elektrostimulaciju i implantaciju kardioverter-defibrilatora svakim se danom proširuju. U međuvremenu objavljeni su rezultati prijevremeno prekinute COMPANION studije. Mortalitet bolesnika u grupi s resinkronizacijom, a pogotovo u kombinaciji s ICD-om bio je značajno niži.

1.2. Osnovni principi elektrostimulacije

1.2.1. Stimulacija miokarda

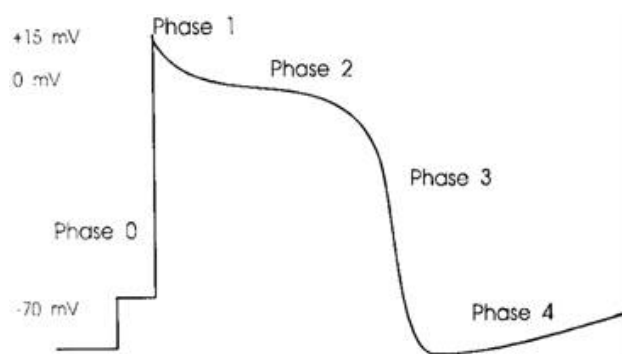
Električni stimulus ekscitira miokard stvarajući električno polje na mjestu doticanja elektrode i miokarda. Da bi električni stimulus uzrokovao odgovor ekscitabilnog tkiva, stimulus mora biti dovoljne amplitude i trajanja za stvaranje akcijskih potencijala koji se šire od mjesta stimulusa. Stimulacija miokarda ovisi o izvoru električnog impulsa (generator), vodiča između generatora i mjesta stimulacije (elektroda) te od zdravom, ekscitabilnom miokardu.⁶⁶

1.2.1.1. Osnovna elektrofiziologija

Osobina bioloških tkiva kao što su živac i mišić da odgovore na stimulus naziva se ekscitabilnost.⁶⁷ Ekscitabilna tkiva karakterizira razlika električnih naboja na staničnoj membrani koja stvara transmembranski električni potencijal. U kardiomiocitima koncentracija iona natrija (Na^+) je značajno veća na vanjskoj strani membrane nego unutar stanice.⁶⁸ Za razliku od toga, koncentracija iona kalija (K^+) je 35 puta veća unutar stanice nego izvan nje. Transmembranski električni potencijal u mirovanju održava se uz aktivnost dva ionska kanala koji izmjenjuju ione natrija s ionima kalija i kalcija. To su Na-K ATPaza koja "izbacuje" 3 iona natrija za svaka 2 iona kalija koja ulaze u stanicu i Na-Ca kanal koji izbacuje 3 iona natrija za svaki ion kalcija koji ulazi u stanicu.⁶⁹ Ovim mehanizmom se održava negativniji potencijal unutar stanice obzirom da više pozitivnih iona izlazi iz stanice nego što ulazi. Ekscitabilna tkiva su također karakterizirana sposobnošću stvaranja i provođenja akcijskog potencijala.⁷⁰ Akcijski potencijal nastaje depolarizacijom stanične membrane s potencijala u mirovanju (-90 mV) na potencijal od -70 do -60 mV (prag).⁷¹ Nakon dostizanja praga, ionski kanali koji provode natrij prelaze iz inaktivnog u aktivno stanje što omogućava slobodno kretanje iona natrija kroz kanale. Uzlazni dio akcijskog potencijala (faza 0) je posljedica naglog ulaska Na u miocite te je povezan s promjenom transmembranskog potencijala s -90 mV na -20 mV. Nakon brzog uzlaznog dijela akcijskog potencijala koji doseže potencijal do +15 mV slijedi faza 1

karakterizirana kratkotrajnom izlaznom strujom iona K, nakon čega slijedi plato (faza 2) tijekom koje u stanicu ulaze ioni Na i Ca dok se aktiviraju izlazni kanali K.⁷² Kardiomiocit je refrakteran na bilo koji stimulus tijekom faze 2. Neto protok iona tijekom faze 2 iznosi otprilike 0 mV. Nakon faze 2 stanice počinju s procesom repolarizacije tijekom koje tijekom koje prevladavaju izlazne struje iona te se membranski potencijal počinje vraćati prema potencijalu u mirovanju (faza 3).^{73,74} Ova faza je karakterizirana inaktivacijom Na i Ca ionskih kanala dok ionski kanali K omogućuju izlazak iona K iz stanice. Tijekom faze repolarizacije može se stvoriti akcijski potencijal u slučaju podražaja dovoljne snage. Nakon repolarizacije stanica ulazi u period dijastole tijekom koje je ponovno potpuno ekscitabilna (faza 4).⁷⁵

Odgovor ekscitabilnih tkiva na stimulus nije samo stvaranje akcijskog potencijala već i provođenje, odnosno depolarizacije na susjedne stanice. Spojevi koji povezuju stanice (engl. gap junctions) omogućuju provođenje akcijskog potencijala između stanica (slika 1.2.-1.).⁷⁶

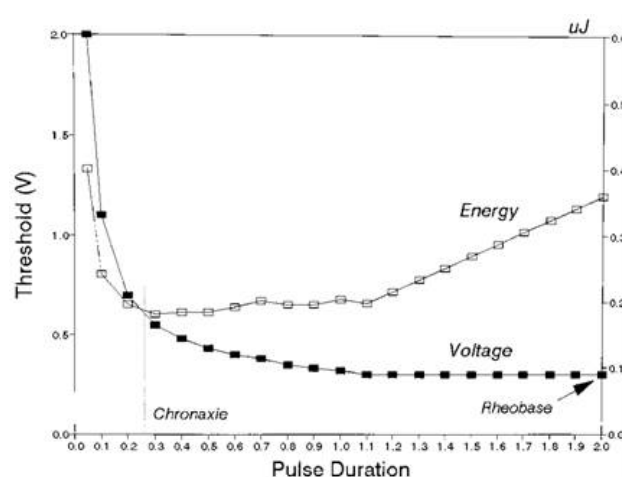


Slika 1.2.-1. Akcijski potencijal Purkinjeovih niti.

1.2.1.2. Prag podražaja

Stimulus najmanje snage i trajanja koji izaziva stvaranje i širenje akcijskog potencijala naziva se pragom podražaja.⁷⁷ Da bi stimulus stvorio val depolarizacije u srcu mora imati dovoljnu amplitudu (u V ili mA) i mora biti primijenjen dovoljno dugo. Amplituda stimulusa za stimulaciju miokarda i trajanje stimulusa su eksponencijalno povezani s

brzim porastom krivulje snaga-trajanje kod stimulusa trajanja <0.25 ms te ravnim dijelom krivulje kod stimulusa trajanja >1.0 ms (slika 1.2.-2.). Kao što se vidi iz krivulje mala promjena u trajanju stimulusa povezan je s značajnom promjenom praga podražaja kod kratkih trajanja stimulusa; međutim puno manjom promjenom praga kod duljih stimulusa. Obzirom na eksponencijalnu povezanost amplitude i trajanja stimulusa cijela krivulja se može opisati s dvije točke- reobaza (engl. rheobase) i kronaksija (engl. chronaxie). Reobaza je definirana kao najmanja snaga stimulusa koja će stimulirati miokard kod bilo koje duljine trajanja stimulusa.⁷⁸ Iz praktičnih razloga reobaza je definirana kao prag podražaja kod stimulusa trajanja 2 ms. Prag podražaja neznatno se smanjuje kod stimulusa duljih od 2 ms. Kronaksija je definirana kao duljina stimulusa koja uzrokuje stimulaciju miokarda kod stimulusa jačine dva puta veće od one reobaze.⁷⁹



Slika 1.2.2. Krivulja odnosa snage i duljine trajanja stimulusa.

Kronaksija trajanja stimulusa je važna u kliničkoj primjeni elektrostimulacije jer približno procjenjuje točku minimane snage praga. Kod stimulusa dužeg trajanja od kronaksije dolazi do neznatnog sniženja voltaže praga podražaja, dapače kod stimulusa dužeg trajanja dolazi do veće potrošnje energije. Kod stimulusa kraćeg trajanja od kronaksije dolazi do strmog porasta voltaže praga podražaja i porasta energije stimulacije. Tako kod udvostručenja trajanja stimulusa dolazi do dvostrukog porasta u energiji stimulacije dok kod udvostručenja napona energija stimulacije raste četverostruko.

Procjena veze duljine i napona stimulusa važna je za pravilnu programaciju amplitude i trajanja stimulusa elektrostimulatora. Današnji generatori elektrostimulatora imaju dva načina za procjenu praga podražaja: automatsko smanjenje snage stimulusa kod konstantnog trajanja stimulusa ili automatsko smanjenje trajanja kod konstantne voltaže. Da bi se postigao siguran prag, kada se postigne prag podražaja kod automatskog smanjenja voltaže, snaga stimulusa (engl. output) postavlja se na dvostruko veću vrijednost od praga podražaja. Nekoliko faktora ima utjecaj na krivulju snaga/trajanje stimulusa kao na primjer metoda mjerenja, vrsta elektrode, karakter stimuliranog tkiva te starost elektrode tj. vrijeme koje je prošlo od implantacije. Pragovi podražaja mjereni dekrementalnom stimulacijom su obično 0,1-0,2V niži nego onih koji su mjereni inkrementalnom stimulacijom. Ovaj efekt je nazvan Wedensky efekt te ga se mora uzeti u obzir kod se mjere pragovi podražaja.⁸⁰

1.2.1.2.1. Promjene praga podražaja s vremenom

Pragovi podražaja miokarda se mogu značajno mijenjati tijekom vremena nakon implantacije elektrostimulatora srca. Tipično kretanje praga podražaja nakon implantacije elektrode bez otpuštanja kortikosteroida započinje akutnim porastom praga podražaja u prvih 24 sata nakon implantacije.⁸¹ Prag podražaja nastavlja rasti tijekom sljedećih dana s maksimalnim vrijednostima nakon 7 dana. U normalnim uvjetima prag podražaja zatim polako pada tijekom sljedećih nekoliko tjedana te nakon 6 tjedana doseže vrijednost višu od one kod implantacije ali nižu nego najviše vrijednosti u prvom tjednu.⁸² Osim klasičnog razvoja praga podražaja neke elektrode imaju i hiperakutni porast praga kao npr. elektrode s aktivnom fiksacijom. Kod ovih elektroda može doći do hiperakutnog porasta praga podražaja nakon implantacije da bi zatim došlo do pada u sljedećih nekoliko minuta.⁸³ Hiperakutni porast praga je vjerojatno povezan s ozljedom miokarda prilikom aktivne fiksacije i ne vidi se kod elektroda s pasivnom fiksacijom. Hiperakutna faza se očituje strujom ozljede na elektrokardiogramu. Ova hiperakutna faza prestaje nakon nekoliko minuta te se prag podražaja dalje ponaša kao ranije opisano. Elektrode s otpuštanjem kortikosteroida imaju konstantnije pragove podražaja te se kod njih uglavnom ne uočava značajnije promjene praga podražaja.⁸⁴ Programiranje elektrostimulatora srca nakon implantacije zahtjeva poznavanje više činjenica. Prvo

potrebno je poznavati uzeti u obzir krivulju snaga/trajanje stimulusa. Također sigurnosni prag se uzima za svakog bolesnika pojedinačno ovisno o ovisnosti o elektrostimulatoru srca. Zatim, treba uzeti u obzir odnos snage stimulusa i trajanja baterije. Tako naprimjer stimulusi iznad 2,8 V imaju za posljedicu veće trošenje baterije elektrostimulatora. Treba uzeti u obzir i komorbiditete bolesnika te njihovu terapiju obzirom da bolesnici koji uzimaju neke antiaritmike ili imaju poremećaje acidobazne ravnoteže ili koncentracije kalija mogu imati porast praga stimulacije. Dinamika praga podražaja je dokazano uzrokovana stvaranjem fibroznog neekscitabilnog tkiva oko elektrode.⁸⁵ Nakon implantacije elektrode dolazi do akutne ozljede membrana stanica miokarda što posljedično dovodi do edema stanica te aktivacije trombocita i odlaganja fibrina. Ove promjene uzrokuju celularni upalni odgovor s infiltracijom leukocita i monocita u akutnoj fazi, a zatim makrofaga i fibroblasta koji stvaraju kolagen i formiraju konačno fibrozno tkivo tj. kapsulu oko elektrode. Na ovaj proces nesteroidni antireumatici imaju minimalan utjecaj dok kortikosteroidi lokalno ili sistemski imaju značajan utjecaj na razvoj i kretanje praga podražaja.⁸⁶ Ovo opažanje je dovelo do razvoja elektroda s lučenjem kortikosteroida što je dovelo do stabilnijeg i kretanja praga podražaja u akutnoj i kroničnoj fazi.^{87,88}

1.2.1.2.2. Odnos amplitude stimulusa i intervala stimulacije

Prag podražaja ventrikula ostaje relativno konstantan kod nižih frekvencija stimulacije, a raste eksponencijalno kod viših frekvencija.⁸⁹ Do porasta praga podražaja kod viših frekvencija dolazi zbog stimulacije ventrikula tijekom relativnog refrakternog perioda miokarda. Kao što je opisano ranije, stimulus tijekom faze repolarizacije ventrikula će uzrokovati stvaranje i širenje akcijskog potencijala samo ako je dovoljne snage, dok stimulus bilo koje snage tijekom plato faze akcijskog potencijala neće uzrokovati stvaranje akcijskog potencijala. Zbog navedenog potrebno je povišiti amplitudu stimulacije srca kod vrlo visokih frekvencija što je klinički važno kod antitahikardnih uređaja (ICD) koji tijekom brze stimulacije automatski povišuju i amplitudu podražaja.^{90,91}

1.2.1.2.3. Farmakološki i metabolički utjecaj na prag podražaja

Prag podražaja može značajno varirati tijekom 24 sata, povisujući se tijekom sna te snižujući se tijekom dana. Promjene su također izražene ovisno o aktivnosti autonomnog živčanog sustava te koncentraciji katekolamina.⁹³ Prag podražaja raste nakon jela, tijekom hiperglikemije, hipoksemije, metaboličke acidoze ili alkaloze te hiperkalemije.⁹⁴ Neki lijekovi također mogu utjecati na prag podražaja. Beta blokatori te antiaritmici I skupine (propafenon, flekainid, prokainamid) mogu dovesti do porasta praga podražaja.⁹⁵ Za razliku od njih kortikosteroidi snižuju prag podražaja te se mogu koristiti u slučajevima akutnog porasta praga podražaja.⁹⁶ Povremeno bolesnici imaju progresivni porast praga podražaja unatoč optimalnoj poziciji elektrode te se taj sindrom naziva izlazni blok (engl. exit block). Izlazni blok se ponavlja nakon implantacija slijedećih elektroda te se promjene javljaju paralelno u atriju i ventrikulu.^{97,98} Rješenje problema je korištenje elektroda s otpuštanjem kortikosteroida u ovim slučajevima.

1.2.1.3. Otpor

Otpor je zbroj svih faktora koji pružaju otpor struji u strujnom krugu.⁹⁹ Otpor nije nužno isto što i otpor. Odnos jakosti struje (I), napona (V) i otpora (R) u strujnom krugu definiran je Ohmovim zakonom $V=IR$.¹⁰⁰ Za strujne krugove koji slijede Ohmov zakon otpor i otpor su jednaki. Ako je napon konstantan, jakost struje i otpor su obrnuto proporcionalni. Stoga, kod generatora s konstantnom voltažom vrijedi što je niži otpor to je jača struja.¹⁰¹ Obzirom da svi generatori imaju litij-jod baterije s fiksnom količinom napona, otpor elektrostimulatora je važan faktor za trajanje baterije. Ukupni otpor elektrostimulatora ovisi o otporu elektrode (vodiča), otporu struji između elektrode i miokarda te polarizaciji (skupljanje naboja suprotnog polariteta na površini miokarda). Idealan elektrostimulator srca imao bi nizak otpor vodiča te visok otpor elektrode.¹⁰² Otpor elektrode ovisi o polumjeru elektrode, s većim otporom kod elektroda manjeg radijusa. Elektrode s manjim radijusom i posljedično većim otporom elektrode troše znatno manje baterije generatora.¹⁰³ Uporaba ovih elektroda omogućila je da elektrostimulatori budu manji uz manju portošnju i dulji vijek baterije. Ipak, postoji donji limit polumjera elektrode koji je vezan uz stabilnost elektrode i mogućnosti "mikropomaka" i gubitka stimulacije. Treća komponenta otpora kod elektrostimulacije

je otpor zbog polarizacije koja nastaje zbog pomaka iona u miokardu prema elektrodi.¹⁰⁴ Kod primjene električnog stimulusa na miokard dolazi do skupljanja pozitivno nabijenih iona prema katodi dok se negativni ioni odmiču od katode.¹⁰⁵ Stoga, se uz katodu stvaraju dva sloja suprotno nabijenih iona u miokardu koji čine otpor protoku struje. Da bi se smanjio efekt polarizacije koriste se stimulusi kraćeg trajanja te elektrode s vrhom veće površine. Razvoj otpora elektrostimulatora je karakteriziran padom u prva dva tjedna nakon implantacije a zatim raste na vrijednosti koje su otprilike 15% više od one kod implantacije.¹⁰⁶ Serijsko mjerenje otpora je klinički važno zbog procjene integriteta elektrode. Niski otpor govori u prilog oštećenju izolatora tj vodiča elektrode dok visoki otpor govori u prilog frakturi elektrode ili oštećenje konekcije s generatorom elektrostimulatora.¹⁰⁷

1.2.1.4. Načini stimulacije

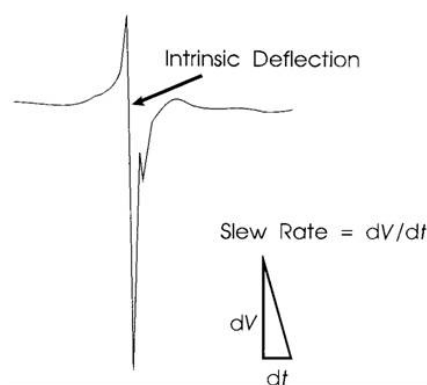
Obzirom da oba načina stimulacije koriste katodu kao elektrodu u kontaktu s miokardom, razlika između ova dva načina stimulacije je u položaju anode. Kod unipolarne stimulacije kao anoda služi kućište elektrostimulatora srca dok se anoda kod bipolarne stimulacije nalazi na samoj elektrodi.¹⁰⁸ Otpor je nešto viši kod bipolarne stimulacije dok je prag podražaja nešto niži kod unipolarne stimulacije što rijetko ima kliničku važnost.¹⁰⁹ Klinički važna razlika između bipolarne i unipolarne stimulacije leži u činjenici da kao anoda kod unipolarne stimulacije služi kućište elektrostimulatora koje je u kontaktu s pektoralnim mišićem.¹¹⁰ Tijekom unipolarnog osjećanja miopotencijali pektoralnog mišića mogu biti prepoznati kao srčana aktivacija što dovodi do inhibicije stimulacije srca tijekom kontrakcije pektoralnog mišića. Također tijekom unipolarne stimulacije viših amplituda može doći do stimulacije pektoralnog mišića.¹¹¹

1.2.1.5. Osjećanje (engl “sensing”)

Osjećanje srčanog potencijala je ključan za urednu funkciju trajnog elektrostimulatora srca. Osim adekvatnog odgovora na vlastiti potencijal tj. aktivaciju srca trajni elektrostimulatori moraju razlikovati vlastitu aktivaciju od različitih električnih interferencija-udaljene srčane potencijale, dijastoličke potencijale srca, aktivaciju skeletnih mišića i sam stimulus.

1.2.1.5.1. Intrakardijalni elektrokardiogram

Intrakardijalni elektrokardiogram nastaje kretanjem električne energije tj. struje kroz miokard.¹¹² Elektroda iznad dijela miokarda u mirovanju bilježi potencijale s vanjske strane membrane koji su pozitivno nabijeni u odnosu na unutrašnjost stanice. Elektroda koja se nalazi na drugom dijelu miokarda u mirovanju bilježit će slične potencijale kao i prva, odnosno neće biti razlike u potencijalima između elektroda. Tijekom depolarizacije potencijal s vanjske strane membrane postaje negativan u odnosu na unutrašnjost stanice.¹¹³ Stoga, širenjem depolarizacijskog vala prema endokardnoj elektrodi elektroda postaje pozitivno nabijena obzirom na okolno tkivo što se u intrakardijalnom EKG-u registrira kao pozitivna defleksija.¹¹⁴ Kako val depolarizacije prolazi ispod elektrode, te stanice izvana postaju negativno nabijene u odnosu na ostali miokard što se bilježi kao negativna defleksija na intrakardijalnom EKG-u. Oštra negativna defleksija na intrakardijalnom EKG-u naziva se intrizična defleksija,¹¹⁵ a smatra se da u tom trenu dolazi do aktivacije miokarda odmah ispod elektrode (slika 1.2-3.). Obzirom na veću masu miokarda, intrakardijalni kardiogram ventrikula je znatno viših amplituda nego kardiogram atrijsa.



Slika 1.2.-3. Bipolarni elektrokardiogram ventrikula

Sadržaj frekvencija atrijskog i ventrikulskog kardiograma je sličan. Koristeći Fourier transformaciju frekvencijski spektar električnog signala se može izraziti kao serija pojedinačnih valova različitih frekvencija i amplitude.¹¹⁶ Ventrikulski kardiogram sadrži maksimalnu gustoću frekvencija R valova između 10 i 30 Hz. Kao što je vidljivo, micanjem frekvencija ispod 10 Hz značajno se umanjuje artefakt repolarizacije koji je

obično spori, široki signal nižih frekvencija (<5 Hz) a bez značajnog utjecaja na sam R val.¹¹⁷ Također, udaljeni R val u atrijskom kardiogramu se sastoji uglavnom od niskofrekvencijskih signala te se također može ukloniti zajedno s drugim neželjenim niskofrekventnim komponentama uz pomoć filtera. Za razliku od toga frekvencijski spektar miopotencijala skeletnih mišića iznosi 10-200 Hz sa značajnim preklapanjem s P i R valovima srca.¹¹⁸ Iako se neke visokofrekventne komponente ovih miopotencijala mogu ukloniti filtriranjem, neželjeno osjećanje miopotencijala ostaje problem kod unipolarnog osjećanja. Da bi intrakardijalni elektrogram bio registriran, signal mora biti dovoljne amplitude. Također, intrizična defleksija mora biti dovoljnog nagiba.

1.2.1.6. Unipolarno i bipolarno osjećanje

Iako i unipolarno i bipolarno osjećanje registriraju razliku potencijala između elektroda, razmak između elektroda kod ova dva načina osjećanja značajno utječu na prirodu elektrograma. Ako se koristi bipolarna elektroda, obje elektrode se nalaze unutar srca s razmakom koji je najčešće manji od 3 cm. Unipolarne elektrode imaju jednu elektrodu na samom vrhu elektrode a drugu u kućištu generatora elektrostimulatora srca s razmakom 30-50 cm. Stoga, na bipolarnu elektrodu potencijali izvan srca neće imati većeg utjecaja, dok na unipolarnu elektrodu mogu utjecati i potencijali u blizini generatora elektrostimulatora srca. Unipolarno osjećanje stoga može registrirati potencijale pektoralnih mišića kao srčanu aktivaciju i dovesti ili do neadekvatne inhibicije stimulacije (osjećanje na ventrikulskom kanalu) ili neadekvatne stimulacije ventrikula (osjećanje na atrijskom kanalu). Na bipolarno osjećanje obično ne utječu elektromagnetski signali iz okolice, a također bipolarno osjećanje će manje vjerojatno registrirati udaljene signale što i dalje ostaje klinički problem kod unipolarnih (npr. bipolarna atrijska elektroda će manje vjerojatno registrirati udaljene ventrikusle potencijale nego unipolarna).

Nakon primjene stimulusa, naknadni potencijal (engl "afterpotential") suprotnog naboja se stvara u miokardu odmah uz elektrodu. Odmah nakon stimulacije s katode, oko nje se stvara polje iona pozitivnog naboja te stvaraju naknadni potencijal koji zatim polako nestaje. Ovaj naknadni potencijal može biti neadekvatno osječan kao aktivacija miokarda što može rezultirati neadekvatnom inhibicijom.¹¹⁹ Amplituda naknadnog potencijala je

direktno povezana s amplitudom i trajanjem stimulusa kao i karakterom elektrode. Neadekvatno osjećanje naknadnih potencijala uklonjeno je korištenjem osjećanja refraktornim periodom što onemogućuje osjećanje bilo kakvih potencijala tijekom nekog programabilnog vremena. Odmah po implantaciji endokardne elektrode u intrakardijalnom elektrogramu se registrira tipična struja ozljede. Struja ozljede nastaje pritiskom elektrode na stanice miokarda te se registrira i u atrijskom i ventrikulskom elektrogramu. Odsustvo struje ozljede kod implantacije govori u prilog neadekvatnom kontaktu elektrode i endokarda ili postavljanje elektrode u područje fibroze miokarda.¹²⁰ Struja ozljede se također registrira kod elektroda s aktivnom i pasivnom fiksacijom i tipično nestaje u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati. Kod elektroda s pasivnom fiksacijom amplitude intrakardijalnog elektrograma obično padaju tijekom prvih par dana te zatim ponovo rastu te tijekom 6-8 tjedana dosežu amplitude kod implantacije. Kronične amplitude R vala obično iznose 85% vrijednosti onih kod implantacije. Elektrode s aktivnom fiksacijom imaju značajniji pad u akutnoj fazi, a zatim ponovni porast već nakon 20-30 min. Kronično kretanje amplituda slično je kao i kod pasivnih elektroda.

1.2.1.7. Automatsko podešavanje

Da bi se osigurala sigurna stimulacija postoji sigurnosni prag (engl safety margin) kojim se uzimaju u obzir i promjene praga podražaja tijekom vremena. Kod programiranja amplitude stimulacije amplituda se postavlja na 2-3 puta veću od praga podražaja da bi se osigurala sigurna stimulacija. Algoritmi automatskog podešavanja koji su razvijeni omogućuju elektrostimulatoru da sam utvrđuje prag podražaja te prema tome podešava amplitudu stimulacije.¹²¹ Ključna karakteristika automatskog podešavanja je mogućnost elektrostimulatora da registrira prisutnost ili odsutnost "evociranog odgovora" što je zapravo odgovor miokarda na stimulus te da ga razlikuje od polarizacijskog fenomena koji nastaje nakon primjene stimulusa. Različiti proizvođači imaju različita rješenja i izvedbe automatskog podešavanja, od kojih neki mjere prag podražaja svake kontrakcije te postavljaju output za 0.25 V više od praga, a neki imaju automatsko mjerenje praga u određenim, programabilnim vremenskim intervalima tijekom dana. Korištenje automatskog podešavanja omogućilo je sigurniju stimulaciju i smanjilo rizik od gubitka

stimulacije tijekom vremena kao što je i omogućilo dulji životni vijek baterije elektrostimulatora.

Amplitude atrijskog i ventrikulskog elektrograma se mijenjaju ovisno o srčanom ritmu, tjelesnoj aktivnosti, lijekovima ili promjenama na mjestu dodira elektrode i miokarda. Elektrostimulatori koriste fiksnu programaciju osjećanja te se elektrogrami amplitude manje od praga ne registriraju dok se oni veće amplitude registriraju. Obzirom da su najčešći uzroci disfunkcije elektrostimulatora srca uzrokovani problemima osjećanja neki proizvođači elektrostimulatora su razvili algoritme za samostalno osjećanje (engl. autosensing) koji automatski mjere amplitude P i R valova te reprogramiraju osjećanje pragova.¹²²

1.2.2. Građa elektrode

Elektrode trajnih elektrostimulatora srca imaju 5 osnovnih dijelova:

1)elektroda za stimulaciju 2)vodič, 3)izolacija; 4)konektor pin i 5)fiksacijski mehanizam.

1.2.2.1. Elektrode za stimulaciju

Kao što je poznato, prag stimulacije je funkcija gustoće struje generirane na elektrodi. U principu, što je manji polumjer elektrode to je veća gustoća struje te je manji prag podražaja. Također, otpor na mjestu kontakta elektrode i miokarda je veći kod manjih elektroda što rezultira manjom potrošnjom baterije kod stimulacije s konstantnom voltažom ($V=I \cdot R$).¹²³ Oba ova čimbenika govore u prilog korištenju elektroda s manjim radijusom. Za razliku od toga osjećanje otpora i polarizacija elektrode su povećani kod elektroda s manjom površinom što može otežavati osjećanje potencijala miokarda. Stoga bi idealna elektroda imala elektrodu za stimulaciju manjeg radijusa, ali s većom površinom vrha. Elektrode s glatkom površinom polukružnog oblika stvaraju struju jednake gustoće. S druge strane, elektrode kompleksnijeg oblika stvaraju nepravilne oblike struje s ‘vrućim točkama’ na rubovima i vrhovima elektrode. Elektrode takvog oblika omogućuju stvaranje struje visoke gustoće na tim tzv. vrućim točkama, a opet imaju veću površinu radi boljeg osjećanja. Prve elektrode elektrostimulatora imale su glatku metalnu površinu.¹²⁴ Razvojem elektroda s površinom raznih tekstura rezultiralo je

u dramatičnom povećanju površine elektrode bez povećanja polumjera elektrode. Kompleksna struktura površine današnjih elektroda smanjuje efekt polarizacije te poboljšava stimulaciju i osjećanje. Mikroskopski, površina elektrode sadrži tisuće mikroskopskih pora veličine od 20-100 mikrometara. Osim što smanjuje polarizaciju, ovakva porozna površina elektrode omogućuje i urastanje fibroznog tkiva u elektrodu.

1.2.2.1.1. Kemijski sastav

Da bi smanjili upalu i posljedičnu fibrozu kod dodira s tkivom elektrode za trajnu elektrostimulaciju moraju biti biološki neutralne i otporne na kemijska oštećenja. Određeni metali kao cink, bakar, živa, nikal, olovo i srebro su povezani s toksičnim reakcijama u miokardu, dok su neki podložni koroziji (legure nehrđajućeg čelika). Materijali koji se danas koriste za elektrode trajnih elektrostimulatora srca su platina-iridij, Elgiloy (kobalt-krom-nikal), platina obložena platiniziranim titanom, titanij-nitrid, iridij oksid.

1.2.2.1.2. Elektrode s otpuštanjem steroida:

Pragovi podražaja kod elektrostimulatora srca imaju dva "vrha"-akutni porast nakon implantacije te dulji, kronični porast tijekom vremena uzrokovan stvaranjem fibrozne kapsule oko vrha elektrode. Razvojem elektroda s postupnim otpuštanjem kortikosteroida smanjen je kronični porast praga podražaja. Elektrode s otpuštanjem steroida karakterizira minimalna promjena i stabilan prag stimulacije tijekom vremena. Danas se ove elektrode rutinski koriste i kod aktivne i pasivne fiksacije.¹²⁵

1.2.2.1.3. Epimiokardne elektrode

Epikardne elektrode za trajnu elektrostimulaciju koriste se kada postoji patologija trikuspidnog zaliska, opstrukcija centralnih vena, kongenitalne srčane mane ili bilo koji tehnički problem oko venskog pristupa ili kada je potrebno postavljanje elektroda tijekom drugog kirurškog zahvata. Epimiokardne elektrode se fiksiraju za epikard ili suturama ili se pričvršćuju vijkom za epimiokard atrija ili ventrikula. Mehanizam fiksacije može biti pomoću mehanizma nalik na udicu, kada su elektrode uglavnom unipolarne i bez otpuštanja steroida te dugoročno imaju više pragove stimulacije nego endokardne

elektrode. Drugi mehanizam isključuje penetriranje elektrode u miokard, već se elektroda prislanja uz epikard te se šavovima fiksira za isti. Ove elektrode otpuštaju steroide, mogu biti uni i bipolarne te imaju niže pragove stimulacije ali su tehnički teže za postavljanje. U današnje vrijeme epikardne elektrode se ponovo sve češće koriste kod resinkronizacije srca kada elektrodu za stimulaciju LV nije moguće postaviti putem koronarnog sinusa.¹²⁶

1.2.2.2. Vodiči

Vodič koji spaja elektrodu za stimulaciju s proksimalnim spojem s kućištem elektrostimulatora srca je ključan za stabilnosti i trajnost elektrostimulatora srca obzirom da prilikom svake kontrakcije srca različite longitudinalne, transversalne i rotacijske sile djeluju na elektrode. Mjesto najčešćeg oštećenja elektrode je prolaz vene supklavije uz prvo rebro gdje se elektroda slobodno giba unutar lumena vene uz fiksnu kost. Iako je stupanj fraktura elektroda u povijesti bio visok, danas je značajno manji upotrebom više izolatora u obliku uzvojnice. Prvotno korišteni nehrđajući čelik je zamijenjen Elgiloy-em ili MP35N-om koji je legura nikla. U novije vrijeme koriste se vodiči proizvedeni DBS tehnikom koja uključuje 6 žica od nikal legure koje se spajaju zagrijanim srebrom. DBS vodiči su izrazito otporni na frakture vezane uz fleksiju te imaju niski otpor te omogućuju efikasnije provođenje stimulusa.¹²⁷ Unipolarne elektrode imaju jedan vodič, bipolarne dva, bipolarni ICD tri ili četiri vodiča. Vodiči unutar jedne elektrode moraju biti izolirani od vanjske okoline kao i jedan između drugog. Unipolarne elektrode se sastoje od jednog vodiča te njegove izolacije. Bipolarne elektrode imaju unutarnju uzvojniciu kao vodič koji vodi do distalne elektrode, zatim sloj izolacije te vanjsku uzvojniciu kao vodič do proksimalne elektrode s vanjskom izolacijom.

1.2.2.3 Izolacija

Postoje dvije vrste materijala koji se koriste kao izolacija vodiča kod elektrostimulatora: silikonska guma i poliuretan. Silikonska guma je pouzdan materijal za izolaciju, dugotrajan (>30 godina), biološki inertan i fleksibilan ali obzirom da je mekan materijal podložan je oštećenju kod manipulacije prilikom implantacije. Poliuretan je izolacijski materijal veće snage i otpornosti na oštećenja te niskom stupnjem trenja. Dvije vrste poliuretana koriste se u izolaciji vodiča elektrostimulatora (P80A i P55D).¹²⁸ Poliuretan

nakon vremena pokazuje mikroskopska oštećenja koja su vjerojatno nastala već prilikom proizvodnje (zagrijani poliuretan se hladi brže nego unutarnja jezgra elektrode), a ne biološkom degradacijom. Također dodatna oštećenja na tim mjestima nastaju prilikom implantacije i manipulacije elektrodom. Iako su ovi nedostaci dijelom riješeni drukčijom načinom proizvodnje (sporije hlađenje zagrijanog poliuretana) poliuretan P80A i dalje ima visok neprihvatljiv rizik oštećenja izolacije te se stoga danas koristi uglavnom poliuretan P55D.

1.2.2.4. Konektori

Tijekom povijesti elektrostimulacije, problem za proizvođače i liječnike bila je nepodudarnost i nestandardiziranost konektora elektroda i generatora. Ovi problemi riješeni su međunarodnim dogovorom proizvođača o korištenju standardiziranog konektora konfiguracije IS-1.¹²⁹ Iako konfiguracija IS-1 omogućuje primjenu svih elektroda s različitim generatorima, liječnici moraju poznavati i starije konfiguracije obzirom na postojanje elektroda s drukčijim konektorima koji su implantirani prije navedene standardizacije.

1.2.2.5. Mehanizam fiksacije

Stalna i stabilna učinkovitost trajnog elektrostimulatora srca ovisi o stabilnoj poziciji elektrode. Fiksacija elektrode može biti aktivna ili pasivna. Elektrode s pasivnom fiksacijom se automatski učvršćuju (usidre) među trabekule desnog srca prilikom pozicioniranja. Implantacija elektroda je minimalno tehnički zahtjevnija jer se nekada mogu zaglaviti u području trikuspidne valvule. Mehanizmi za pasivnu fiksaciju bivaju relativno brzo prekriveni fibroznim tkivom što onemogućuje pomak elektrode već u roku od 6 mjeseci. Mana elektroda s pasivnom fiksacijom je relativno veći promjer distalnog kraja elektrode što zahtijeva korištenje većih uvodnica prilikom punkcije vene supklavije. Također elektrode s pasivnom fiksacijom u načelu se teže ekstrahiraju nego one s aktivnom fiksacijom. Najčešće korišteni je mehanizam aktivne fiksacije (engl. *helix screw*) koji iz elektrode ulazi u endokard. Elektrode sa aktivnom fiksacijom imaju prednost jer se mogu ekstrahirati dugo nakon primoinplantacije. Također elektrode s aktivnom fiksacijom omogućuju postavljanje elektroda na mjesta koja nisu značajno

trabekulirana te je smanjena učestalost pomaka atrijskih elektroda. Ipak kod njih ostaje veći rizik perforacije miokarda tijekom implantacije.¹³⁰

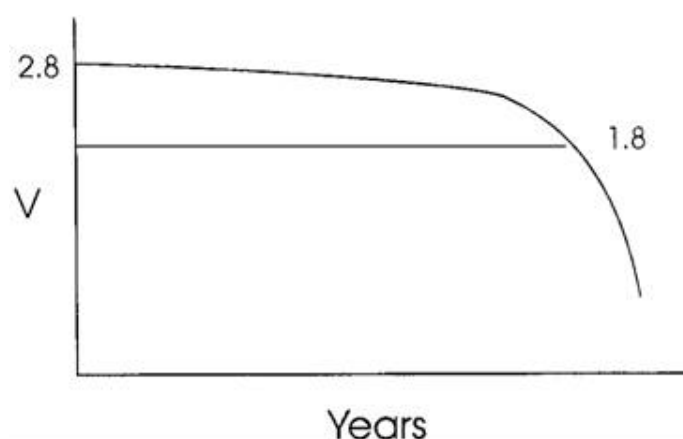
1.2.3. Generatori

Svi današnji generatori imaju nekoliko osnovnih dijelova ključnih za funkciju trajnog elektrostimulatora srca. Generator se sastoji od izvora energije (baterije), izlaznog kruga (engl. output circuit), kruga za osjećanje te vremenskog kruga (engl. timing circuit). Generatori imaju mogućnost slanja i primanja dijagostičkih informacija i programiranja. Također većina generatora ima mogućnost pohranjivanja informacija u memoriju (RAM ili ROM memoriju).

1.2.3.1. Izvor energije-baterija

Izvor energije kod generatora je kemijska baterija. Moderni generatori koriste litij kao anodalni element i jod kao katodalni element. Energija koja nastaje u kemijskoj bateriji, nastaje prilikom transfera iona s anode na katodu. Kod litij-jod baterija, litij služi kao anodalni element te se ioni litija transferiraju na katodalni element jod. Poly-2-vinil piridin je kombiniran s jodom u katodalnom elementu da se pojača prijenos elektrona s litija na jod. Baterija također sadrži elektrolit koji odvaja anodalni i katodalni dio. Ovaj dio služi kao vodič za kretanje iona ali je barijera za prijenos elektroda. Elektrolit kod litij-jod baterija je polutvrđi sloj litij jodida čija se debljina povećava tijekom vijeka trajanja baterije. Litij jodid nije dobar električni vodič te kako se debljina sloja litij jodida povećava unutarnji otpor baterije se također povećava. Najveća prednost litij-jod baterija je što su otporne na koroziju. Voltaža baterije ovisi o kemijskom sastavu elementa (engl. cell). Voltaža litij jod baterija na početku je oko 2,8V. Ako litij-jod baterija ima voltažu 2,8 V kako je moguće stvoriti stimulus amplitude 5V.¹³¹ Postoje teoretski dva moguća načina da se stvori stimulus amplitude veće od voltaže baterije. Prvo, elektrostimulator bi mogao koristiti dvije ili više baterija spojenih serijski čime se povećava izlazna voltaža baterije ali se ne povećava kapacitet. Ukoliko bi baterije bile spojene paralelno povećao bi se kapacitet ali ne i izlazna voltaža. Stoga se baterije spajaju paralelno da bi se povećao kapacitet, a izlazna voltaža se serijski otpušta u elektrodu čime se povećava i voltaža

baterije. Trajnost baterije je ovisna o nekoliko čimbenika uključujući i unutrašnje pražnjenje (engl "internal discharge"), kemijski sastav baterije, veličina baterije te karakteristike izumiranja voltaže tijekom vremena,. Današnje litij jod baterije imaju niski stupanj unutrašnjeg pražnjenja obično <1% godišnje. Karakteristike pražnjenja baterije, odnosno pad voltaže tijekom vremena moraju biti poznate i predvidive da bi se moglo predvidjeti vrijeme za zamjenu generatora. Voltaža litij jod baterije pada skoro linearno od 2,8 do 2,4 V kod oko 90% iskorištenosti baterije. Nakon 2,4 V voltaža pada eksponencijalno na 1,8 V kod potpune istrošenosti baterije (slika 1.2-4.).¹³² Osim pada voltaže tijekom vremena, kod litij-jod baterija tijekom vremena dolazi do porasta unutarnje otpora baterije jer dolazi do povećanja debljine sloja litij jodida od manje od 1 kOhm do više od 15 kOhma na samom kraju vijeka baterije. Indikator pražnjenja baterije je i pad fiksne frekvencije stimulacije kod primjene magneta. Također osim pada frekvencije stimulacije dolazi i do promjene načina stimulacije npr. DDD u VVI.



Slika 1.2.-4. Tipično kretanje voltaže Litij Jod baterije tijekom vremena.

1.2.3.2. Telemetrija

Programabilni elektrostimulatori danas imaju mogućnost izmjene informacija između generatora i programatora i obrnuto. Informacije tj. signali mogu biti u obliku radiofrekventnih signala ili pulsno magnetskog polja. Također omogućuju mjerenje i programiranje parametara elektrostimulacije.¹³³

1.2.3.3. Mikroprocesori

Današnji elektrostimulatori sadrže mikroprocesore koji omogućuju procesuiranje kompleksnih i sofisticiranih algoritama, uz minimalnu potrošnju struje generatora. Mikroprocesori elektrostimulatora sadrže ROM i RAM memoriju. ROM memorija služi za kontroliranje osjećanja, te su ključni kodovi kao programi čuvani u ROM memoriji. RAM memorija služi za spremanje dijagnostičkih informacija poput frekvencije stimulacije, vlastite srčane frekvencije. Veća količina RAM memorije u novim generacijama elektrostimulatora omogućila je spremanje znatno više dijagnostičkih informacija kao histograma stimulacije, intrakardijalnih elektrograma, promjene moda elektrostimulacije i drugih podataka.¹³⁴

1.2.3.4. Senzori za adaptaciju frekvencije

Iako je prevencija simptomatske bradikardije osnovna funkcija elektrostimulatora, porast i povećanje srčane frekvencije i minutnog volumena u raznim fiziološkim potrebama je sekundarna funkcija koja ima značajan utjecan na kvalitetu života bolesnika. Zdrav sinusni čvor je idealan «rate response senzor» koji povišuje frekvenciju prema fiziološkim potrebama pod utjecajem autonomnog živčanog sustava.¹³⁵ Kada sinusni čvor ne funkcionira normalno ili nije dostupan osjećanjeu (npr. kod fibrilacije atrijske ili VVI elektrostimulatora) elektrostimulator mora na različite načine mijenjati frekvenciju ovisno o fiziološkim potrebama. Upravo zato razvijeni su različiti rate adaptive senzori. Obzirom da je tjelesna aktivnost najčešća situacija u kojoj je potrebno povišenje srčane frekvencije većina elektrostimulatora registrira ili kretnje bolesnika ili povišenu frekvenciju disanja. Ostala stanja kao febrilitet, stres, hipovolemija se teže prepoznaju od strane elektrostimulatora srca. Iako su razvijeni senzori tjelesne temperature, QT intervala i senzori koji mjere kontraktilnost miokarda upravo za ova stanja i dalje najčešće korišteni senzori su akcelerometar (registrira pokrete bolesnika) i senzori minutne ventilacije (registriraju frekvenciju disanja).¹³⁶

1.2.3.4.1. Senzori aktivnosti ili vibracije

Postoje dvije glavne vrste senzora pokreta koji se koriste kod elektrostimulatora: piezoelektrični kristali i akcelerometri. Piezoelektrični kristali detektiraju mehaničku vibraciju i tlak i vezan je uz unutrašnju stranu kućišta generatora.¹³⁷ Deformacija kristala tijekom pokreta rezultira u stvaranju električne struje. Što je frekvencija i amplituda vibracija veća to je jača i struja koju stvara kristal. Električni signal se obrađuje i koristi za povećanje frekvencije. Deformacija i aktivacija kristala nastaje i kod direktnog pritiska na generator kao i kod vibracija izvana (vožnja).¹³⁸

Akcelerometar se sastoji od poluge koja se pomiče kod gibanja generatora u antero-posteriornom smjeru te dovodi do aktivacije piezoelektričnog materijala koji je vezan za nju. Obzirom da je vezana na električnu ploču generatora, a ne za kućište, pritisak na generator neće dovesti do aktivacije akcelerometra. Također, imaju sposobnost registriranja manjih promjena u kretanju te stoga i bolju modulaciju frekvencije i kod minimalne fizičke aktivnosti.¹³⁹

1.2.3.4.2. Senzori minutnog volumena

Kod nekih aktivnosti kretanje prsnog koša u antero-posteriornom smjeru ne korelira sa stupnjem fizičke aktivnosti (vožnja bicikla) te akcelerometar može podcijeniti potrebnu frekvenciju srca. Senzor minutnog volumena mjeri promjene otpora unutar toraksa tijekom inspirija i ekspirija.¹⁴⁰ Promjene otpora unutar toraksa koreliraju s promjenama minutnog volumena disanja. U unipolarnom načinu stimulacije primjenjuju se stimulusi niske amplitude, ispod praga podražaja te se iz razlike voltaže i poznate amplitude može izračunati otpor (između elektrode i generatora). U inspiriju, obzirom na veću količinu zraka u plućima raste otpor u odnosu na ekspirij. Uz primjenu impulsa svakih 50 ms mogu se mjeriti promjene otpora unutar toraksa. Današnji elektrostimulatori srca najčešće koriste kombinaciju senzora minutnog volumena i senzora aktivnosti. U početku tjelesne aktivnosti više je aktivan senzor aktivnosti (kada je više izraženo kretanje) dok je u daljnjem tijeku tjelesne aktivnosti izraženiji senzor minutnog volumena (kada metaboličke potrebe bolje procjenjuje ovisno o minutnom volumenu respiracije).¹⁴¹

1.3. Hemodinamika elektrostimulacije

1980. godine prvi puta je uveden pojam fiziološke elektrostimulacije. 2004. godine govorilo se o minimalizaciji elektrostimulacije iz desnog ventrikla koja ima zadatak smanjiti prolongaciju QRS-a te povećati atrioventrikulsku sinkroniju za poboljšanje hemodinamskih karakteristika.¹⁴² Stoga se je koncept fiziološke stimulacije temeljio na pravilnoj frekvenciji atrijske i ventrikulske kontrakcije i fiziološkoj modulaciji frekvencije.

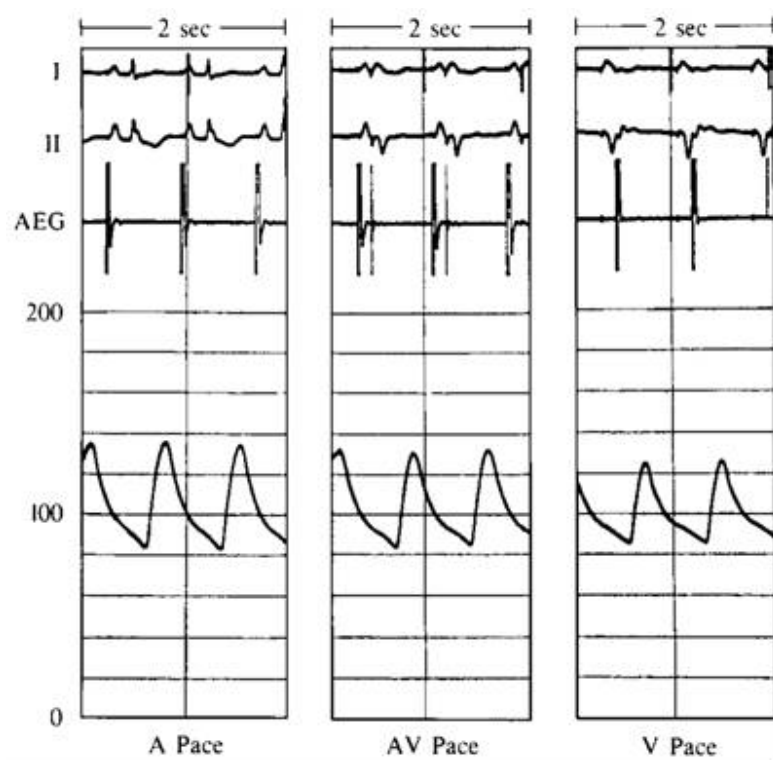
1.3.1. Atrioventrikulska sinkronija

Hemodinamske prednosti koje se temelje na atrioventrikulskoj sinkroniji su maksimalno ventrikulsko punjenje, zatvaranje atrioventrikulskih zalistaka prije ventrikulske sistole kako bi se smanjila atrioventrikulska valvularna regurgitacija, zadržavanje optimalno niskog srednjeg tlaka u atrijskim i ventrikularnim komorama te regulacija autonomnih i neuro-humoralnih refleksa. Benefit atrioventrikulske sinkronije se može vrlo jasno uočiti promatrajući krvni tlak, udarni volumen, zatim tlakove u atrijskim i ventrikularnim komorama, te su prisutne i neke druge prednosti.^{143,144}

1.3.1.1. Prednosti atrioventrikulske sinkronije

1.3.1.1.1. Krvni tlak

Usporede li se vrijednosti krvnog tlaka u bolesnika s fiziološkom stimulacijom i u bolesnika sa stimulacijom samo iz desnog ventrikula vrlo je jasno vidljivo da je veći sistolički tlak u bolesnika s fiziološkom stimulacijom, što vrlo jasno pokazuje i slika 1.3.-1.



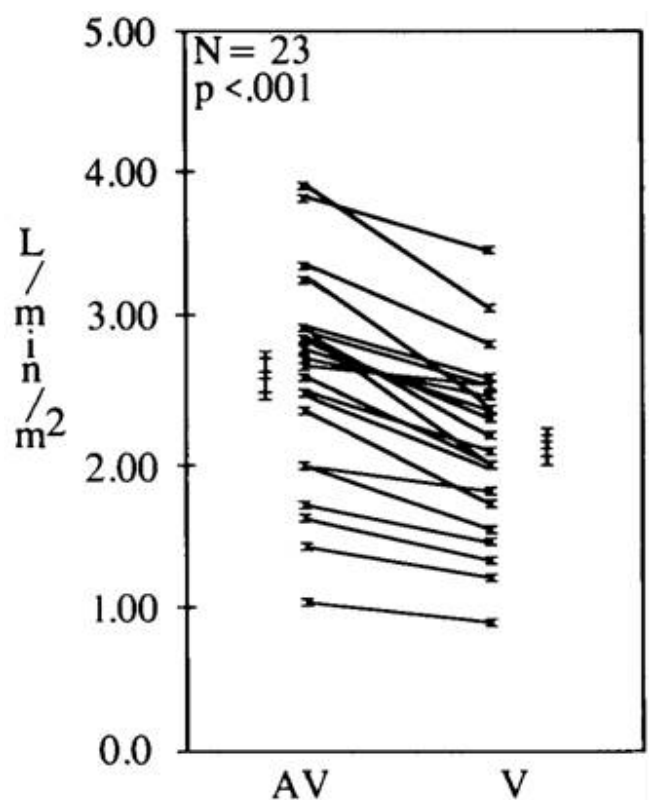
Slika 1.3.1. Tlak u femoralnoj arteriji. Lijevo: Tijekom atrijske stimulacije; Sredina: Fiziološka stimulacija. Desno: Tijekom ventrikulske stimulacije

Kod više je bolesnika jasno uočen pad krvnog tlaka za vrijeme ventrikulske stimulacije.^{145,146} Postoji nekoliko različitih mehanizama koji objašnjavaju tu situaciju, kao što je nedostatak atrijske kontrakcije, gubitak inhibitornih kardijalnih refleksa, kao posljedica neadekvatne kontrakcije lijevog atrija, a također vrlo važnu ulogu ima i hemodinamski odgovor na ventrikulo-atrijalnu kondukciju (VA kondukcija).¹⁴⁷ Drugim riječima, VA kondukcija je nađena u 90% bolesnika sa sindromom bolesnog sinusnog čvora u 15-35% bolesnika sa visokim stupnjem AV bloka, pri čemu neadekvatna VA kondukcija može dovesti do atrijske kontrakcije za vrijeme ventrikulske sistole, odnosno kod dugog VA provođenja i rane dijastole.^{148,149,150}

1.3.1.1.2. Udarni volumen

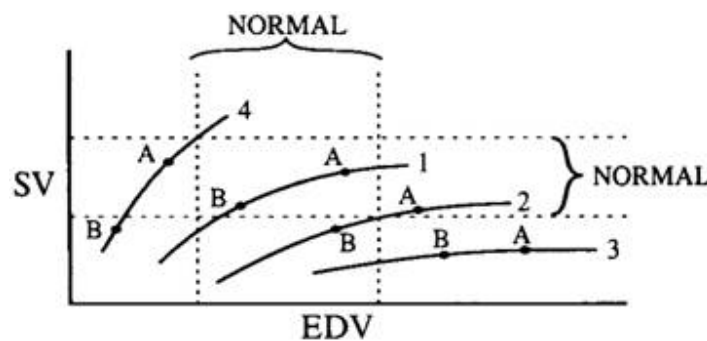
Osim krvnog tlaka, vrlo važan parametar je i udarni volumen. Pravovremena atrijska kontrakcija značajno povećava endijastolički volumen, a to, naravno, povećava i udarni

volumen.¹⁵¹ To vrlo jasno potvrđeno u tzv. Oklahoma studiji¹⁵² koja je prikazana na slici 1.3.-2.



Slika 1.3.-2. Usporedba udarnog volumena termodilucijskom metodom. Lijevo-tijekom fiziološke stimulacije; Desno-tijekom ventrikulske stimulacije

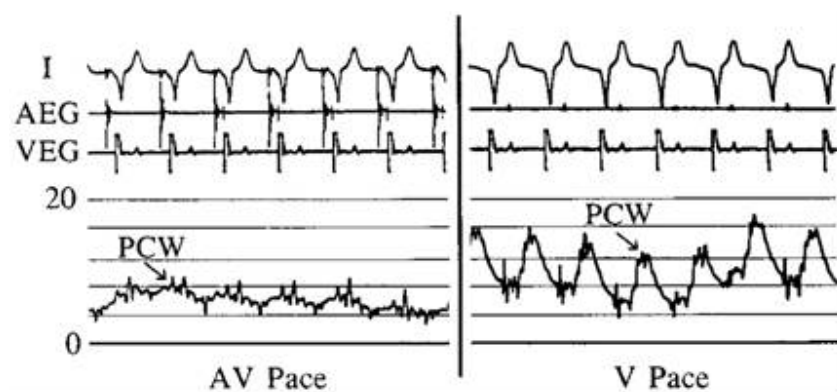
Hemodinamska korist atrioventrikulske sinkronije je veća u bolesnika s reduciranom funkcijom lijevog ventrikula.^{153,154} A da je tome zaista tako, potvrđuje slika 1.3.-3. koja prikazuje krivulje koje prikazuju odnos udarnog volumena i endijastoličkog volumena iz kojih je jasno vidljivo da je utjecaj atrijskog doprinosa na enddiastolički volumen i udarni volumen kod normalnog srca znatno manji nego u bolesnika koji imaju smanjenu srčanu funkciju, a to su krivulje 2 i 3.^{156,157,158}



Slika 1.3.-3. Hipotetska ventrikulska funkcija koja uspoređuje krivulje udarnog volumena (SV) enddiastoličkog volumena (EDV) u bolesnika s normalnom ventrikulskom funkcijom (4); umjereno oštećenom funkcijom (1-2) teško oštećenom funkcijom (3). Točka A = fiziološka stimulacija; i točka B = bez AV sinkronije.

1.3.1.1.3. Tlak u atrijsu

Osim krvnog tlaka i udarnog volumena, atrijski tlak, odnosno srednji atrijski tlak, ima veoma važnu ulogu i ovisan je o atrioventrikulskoj sinkroniji.¹⁵⁹ Povećanje atrijskih tlakova za vrijeme ventrikulske stimulacije je najčešći mehanizam kada ne postoji atrioventrikulska sinkronija. Za vrijeme atrioventrikulske sinkronije, atrijska kontrakcija smanjuje ventrikulski enddiastolički tlak punjenja i potreban je manji srednji atrijski tlak za punjenje ventrikla.^{160,161} S druge strane kad postoji odsutnost atrioventrikulske sinkronije potreban je veći srednji atrijski tlak za isti stupanj ventrikulskog punjenja, što je vrlo jasno prikazano na slici 1.3.-4. gdje je kod atrioventrikulske sinkronije prosječni tlak u lijevom atrijsu od 4 do 8 mmHg, za razliku od ventrikulske stimulacije gdje je prosječni tlak od 8 do 12 mmHg uz pojavu tzv. topovskih udaraca odnosno velikih A-valova koji nastaju kao posljedica kontrakcije atrijsa nasuprot zatvorenoj mitralnoj valvuli. To se najčešće događa u situacijama očuvane retrogradne kondukcije kada za vrijeme kontrakcije ventrikula dolazi i do podražaja i kontrakcije atrijsa koji se kontrahira u sistoli u trenutku dok je mitralna valvula zatvorena, što onda podiže tlak u lijevom atrijsu.¹⁶²



Slika 1.3.4. Srednji tlak u plućima (PCP) za vrijeme (lijevo) fiziološke stimulacije i (desno) za vrijeme ventrikulske stimulacije

Od svih popisanih prednosti atrioventrikulske sinkronije treba spomenuti i neke druge, pri čemu treba reći da je plućna rezistencija bitno različita između atrioventrikulske sinkronije i same ventrikulske stimulacije.¹⁶³ Također, ejeckijska frakcija lijevog ventrikula je također manja kod ventrikulske stimulacije,¹⁶⁴ što se u principu i podrazumijeva na temelju rezultata pokazanih kod udarnog volumena i enddiastoličkog volumena. Također, povećana je razina atrijskog natriuretskog peptida (ANP), hormona koji se luči u slučaju povišenog atrijskog tlaka.^{165,166} Ventrikulska stimulacija povećava tonus simpatikusa i razinu cirkulirajućih katekolamina u krvi.¹⁶⁷

Osim što su u potpunosti jasne sve prednosti atrioventrikulske sinkronije u odnosu samo na ventrikulsku stimulaciju, isto je tako vrlo važno spomenuti i važnost trajanja samog atrioventrikulskog intervala. U situacijama dugog atrioventrikulskog intervala može doći do ranijeg zatvaranja mitralne valvule te do njenog ponovnog otvaranja i stvaranja tzv. diastoličke valvularne regurgitacije.¹⁶⁸ S druge strane, ako je AV interval kratak, tada dolazi do sistoličke atrioventrikulske regurgitacije, koja započinje ventrikulskom kontrakcijom dok je mitralna valvula još uvijek otvorena.¹⁶⁹ Također, važno je istaknuti da u opterećenju postoji relativno linearan odnos, odnosno smanjivanje normalnog PR intervala sa porastom frekvencije, pri čemu se PR interval smanjuje za 4 milisekunde, prilikom povećanja srčane frekvencije za 10 udaraca u minuti.¹⁷⁰

1.3.1.2. Efekti atrioventrikulskog intervala

Utjecaj na krvni tlak, udarni volumen i atrijske tlakove mogu biti znatno povoljniji u slučaju korištenja „rate-varijabilnog“ atrioventrikulskog intervala u odnosu na fiksni atrioventrikulski interval.^{171,172} Atrioventrikulski interval koji se temelji na osjećanoj (engl sensed) atrijskoj aktivaciji je u pravilu kraći u odnosu na atrioventrikulski interval koji se temelji na atrijskoj stimulaciji, i to u prosjeku 20 do 50 milisekundi.^{173,174} Uspoređujući atrijsku stimulaciju sa stimulacijom koja ima atrioventrikulsku sinkroniju jasno je pokazano poboljšanje udarnog volumena, ejeleksijske frakcije i smanjenje srednjeg tlaka u plućima (PCP) u bolesnika koji su imali AAI u odnosu na DDD stimulaciju.

1.3.1.2.1. Sindrom elektrostimulatora

Sindrom elektrostimulatora (engl. pacemaker sindrom) je sindrom koji je opisan prvi put 1974. godine, a nastaje kao posljedica pada tlaka u bolesnika koji imaju implantirani elektrostimulator, najčešće u VVI modu.¹⁷⁵ Kao prvo, on se javlja zato što bolesnici sa bolesti provodnog sustava često imaju i druge srčane bolesti koje doprinose značajnoj progresiji srčanih simptoma. Rijetki simptomi u sklopu «pacemaker sindroma» su sinkopa, nešto češće se mogu javljati omaglice i vrtoglavice, a objašnjavaju se najčešće naglim padom tlaka kao posljedica gubitka atrioventrikulske sinkronije. Najozbiljniji oblici ovog sindroma javljaju se u sklopu postojanja retrogradne VA kondukcije.^{176,177} U tom slučaju osim što nedostaje doprinos atrijske u diastoličkom punjenju ventrikula, u sklopu VA kondukcije dolazi do kontrakcije atrijske neposredno po kontrakciji ventrikula, odnosno do kontrakcije atrijske uz zatvorenu mitralnu valvulu, što uzrokuje porast tlaka u atrijskim i čitavom venskom sistemu uz dodatnu aktivaciju vagalnih niti, koji doprinose periferikalnoj vazodilataciji i hipotenziji, a k tome postoji neadekvatan odgovor u smislu povećane simpatičke aktivnosti perifernog nervnog sustava.^{178,179} Ovaj sindrom verificiramo u situacijama kada dolazi do naglog pada tlaka za više od 20 mmHg za vrijeme ventrikulske stimulacije.¹⁸⁰ Ako hipotenzija progradira i ako se takvi simptomi ponavljaju tada je neophodno implantirati dvije elektrode, a upravo iz tog razloga broj stimulacija s jednom elektrodom iz desnog ventrikla zadnjih godina znatno pada. Ovakav trend posljedica je vrlo jasnih smjernica o štetnosti stimulacije iz desnog ventrikula.¹⁸¹

Stimulacija iz vrška desnog ventrikula stvara abnormalne kontrakcije, reducira sistoličku funkciju lijevog ventrikula te uzrokuje hipertrofiju stijenki.^{182,183} Asinkrona kontrakcija ima za posljedicu smanjenje ejekcijskog vremena i sporije vrijeme pada i rasta tlaka u lijevom ventrikulu te povećava trajanje izovolumne kontrakcije i relaksacije. Razlog slabljenja sistoličke funkcije lijevog ventrikula je asinkrona električna aktivnost.¹⁸⁴ Osim toga regije ranije kontrakcije neposredno uz mjesto stimulacije privlače okolne zone miokarda koje se još ne kontrahiraju što nazivamo diskordiniranom kontrakcijom, koja ima za posljedicu regionalne mehaničke razlike koje dovode do asimetrične hipertrofije i molekularnih staničnih promjena koja dodatno slabe sistoličku funkciju.¹⁸⁵ Oslabljena sistolička funkcija potiče neurohumoralnu aktivaciju, razvoj hipertrofije i konačno dilataciju ventrikula koja povećanjem napetosti stijenke dodatno slabe sistoličku funkciju LV. Najjače izražena hipertrofija je u području kasnije aktiviranih regija koje se natežu kontrahirajućim miokardom.¹⁸⁶

1.4. Vremenski intervali u elektrostimulaciji srca

Da bi razumjeli različite načine (engl.mode) elektrostimulacije nužno je poznavati vremenske intervale koji čine dijelove elektrostimulacijskog vremenskog ciklusa. Ovi intervali izražavaju se u milisekundama, a važni su za prepoznavanje i reakciju na vlastiti srčan ritam odnosno odsutnost vlastite srčane akcije. Tako se ovisno o ovim intervalima pojedina srčana akcija prepoznaje kao prerana srčana akcija ili pak vremenski uredno pozicionirana srčana akcija. Pojedini vremenski elektrostimulacijski ciklus počinje i završava puštanjem stimulacijske energije ili spontanom srčanom akcijom, a sadržava vremenske podjedinice kao što su vremena refrakternosti.¹⁸⁷ Iako bi bilo lakše izražavati se u mjerama srčane frekvencije, milisekunde se koriste zbog kratkoće pojedinih intervala. Naravno da dvokomorni (DDD) elektrostimulatori podrazumjevaju korištenje daleko više vremenskih intervala u svom radu u usporedbi s jednokomornim (VVI ili AAI) te je rad kompleksniji.¹⁸⁸

1.4.1. Oblici stimulacije

DDD način stimulacije odnosno dvokomorna sekvencijska stimulacija uključuje najviše vremenskih intervala, a dva osnovna su interval od ventrikulskog stimuliranog ili spontanog impulsa do atrijskog stimuliranog ili spontanog impulsa dok je drugi interval od atrijskog do novog ventrikulskog impulsa.¹⁸⁹

Ovi intervali, ovisno o tome da li su događaji stimulirani ili spontani označavaju kao AV, PR, AR ili PV intervali. Atrijski spontani impuls koji se javi prije isteka AEI trenutno prekida ovaj interval i otpočinje AVI interval. Rezultat je P valom sinkronizirana ventrikulska stimulacija. Ukoliko je nativni sinusni ritam sporiji od zadane najniže frekvencije, uz programirani DDD način stimulacije javit će se AV sekvencijska stimulacija.¹⁹⁰

1.4.2. Dijelovi vremenskog ciklusa elektrostimulacije

1.4.2.1. Refrakterni periodi

Svi elektrostimulatori s mogućnošću detekcije u svom vremenskom ciklusu moraju uključiti i vremenske intervale refrakternosti odnosno intervale koji će spriječiti detekciju evociranih potencijala ili potencijala repolarizacije. Ovi događaji su očekivani i normalni, ali je neprikladno da se njihovom detekcijom prekida vremenski ciklus. Na ovaj način namjerno izbjegavamo detekciju samog stimulusa kao i T vala.¹⁹¹ Nakon isteka ovog intervala senzor elektrostimulatora ponovo je sposoban detektirati nativni događaj. Naravno, ukoliko se za vrijeme refrakternog perioda pojavi na primjere ventrikulska ekstrasistola, ista neće biti detektirana. Dužina refrakternog perioda koja je programirana kod elektrostimulatora otprilike odgovara refrakternom periodu miokarda odnosno dužini QT intervala.^{192,193} Ukoliko se stimulus aplicira u toku ovog intervala on neće rezultirati depolarizacijom miokarda jer miokard depolariziran te stoga refrakteran. Kao i miokard, tako i elektrostimulator ima dvije komponente refrakternog intervala.¹⁹⁴ Prvi dio je takozvani apsolutni refrakterni period u kojem se nikakav nativni električni događaj neće detektirati, a u zadnje vrijeme ovaj dio refrakternog intervala naziva se i slijepi dio (engl. blanking period).¹⁹⁵ Nasuprot njemu, drugi dio refrakternog perioda je relativni dio u kojem se pojedini električni događaj može detektirati, ali on niti trigerira impuls niti resetira brojač vremenskog ciklusa.¹⁹⁶ Relativni dio refrakternog ciklusa prije svega služi za detekciju jako brzih poremećaja srčanog ritma. Ukoliko se ovakvi signali javljaju frekvencijom višom od 400-600/min što je iznad fiziološkog maksimuma, tada ih elektrostimulator zanemaruje i smatra električnim smetnjama (engl. noise).¹⁹⁷

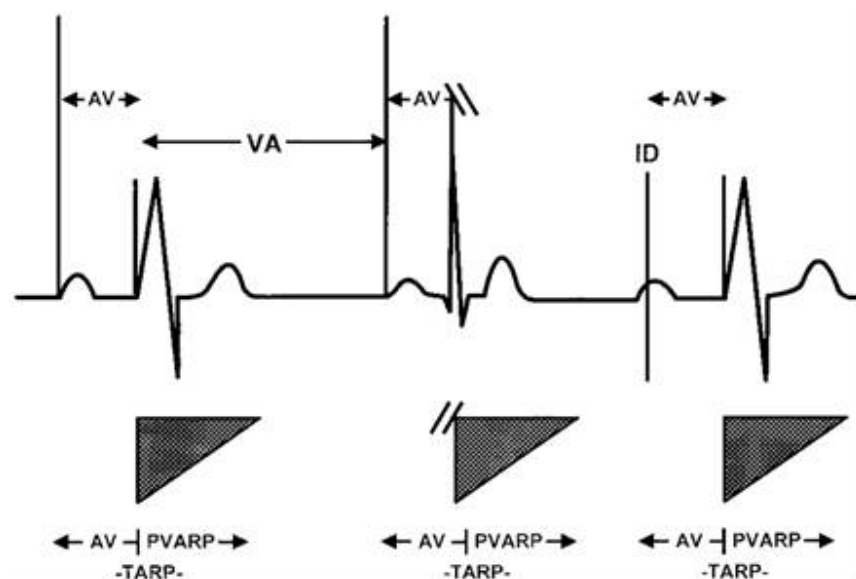
Novije generacije elektrostimulatora sposobne su detektirati atrijske aritmije kod kojih je atrijska frekvencija značajno viša od ventrikulske te u trenutku detekcije ovog događaja dolazi do promjene samog načina stimulacije (engl. mode switch) kada se sekvencijski način stimulacije mjenja u nesekvencijski za cijelo vrijeme ovog aritmijskog događaja.¹⁹⁸

U DDD sistemu, stimulirani ili detektirani atrijski električni događaj otpočinje atrijski refrakterni period (ARP) kao i AVI. Za vrijeme ovog intervala, atrijski kanal je refrakteran na eventualni drugi atrijski događaj, a ne može se javiti niti atrijski stimulus.¹⁹⁹ Atrijski stimulus može se osloboditi tek o završetku AVI intervala.

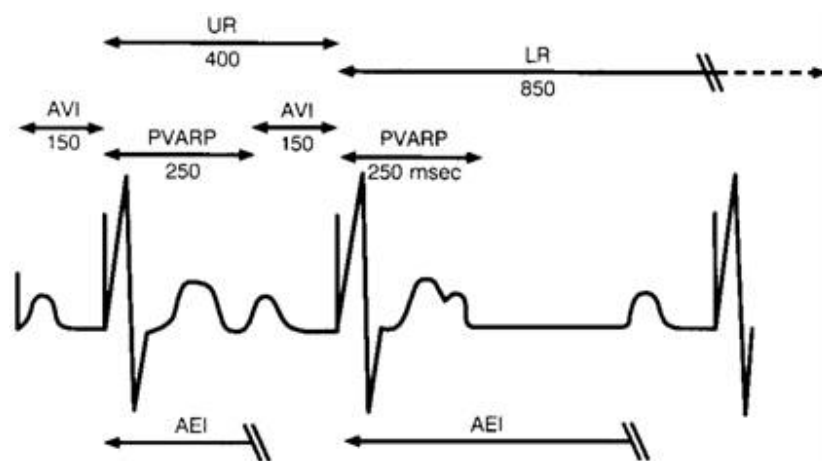
Stimulirani ili detektirani ventrikulski električni događaj otpočinje ventrikulski refrakterni period (VRP). Ovaj interval onemogućava detekciju samog stimuliranog potencijala kao i T vala. Stimulirani ili nativni ventrikulski električni događaj otpočinje i refrakterni period na atrijskom kanalu (PVARP). Ovaj interval onemogućava detekciju retrogradno provedenog P vala kao mogućeg inicijatora neprekidne kružne tahikardije posredovane elektrostimulatorom (engl. endless-loop tachycardia).²⁰⁰ Sam PVARP ne može spriječiti detekciju udaljenih ventrikulskih potencijala (engl. far field) kod elektrostimulatora s mode switch opcijom, već zajedno s AVI intervalom tvori totalni atrijski refrakterni period (TARP) (slika 1.4.-1.).²⁰¹

Ovaj interval ograničava maksimalnu frekvenciju koju elektrostimulator može detektirati i slijediti. Tako na primjer, ukoliko je AVI 150 ms, a PVARP 250 ms onda je TARP 400 ms. To znači da se prvi atrijski događaj poslje ventrikulskog može detektirati tek nakon isteka 250 ms, a ukoliko se odmah po isteku javi atrijski događaj on se slijedi stimuliranim ventrikulskim nakon 150 ms (naravno ukoliko se nativni ventrikulski događaj nije javio) što rezultira maksimalnom frekvencijom od 150/min (400 ms) kojom atrijski događaji mogu biti praćeni ventrikulskim (slika 1.4.-2.).

Ukoliko je atrijska frekvencija 151/min, s ovakvim postavkama rezultat će detekcijom svakog drugog atrijskog događaja te će finalna ventrikulska frekvencija biti 75/min. Kod elektrostimulatora s mode switch opcijom, atrijski kanal mora detektirati i one događaje koji se nalaze u PVARP intervalu. U tom slučaju detektira se patološki atrijski događaj koji najčešće odgovara fibrilaciji atrijske te se stimulacijski sistem prebacuje iz sekvencijskog u nesekvencijski način stimulacije.^{202,203}



Slika 1.4.-1. Refraktorni periodi

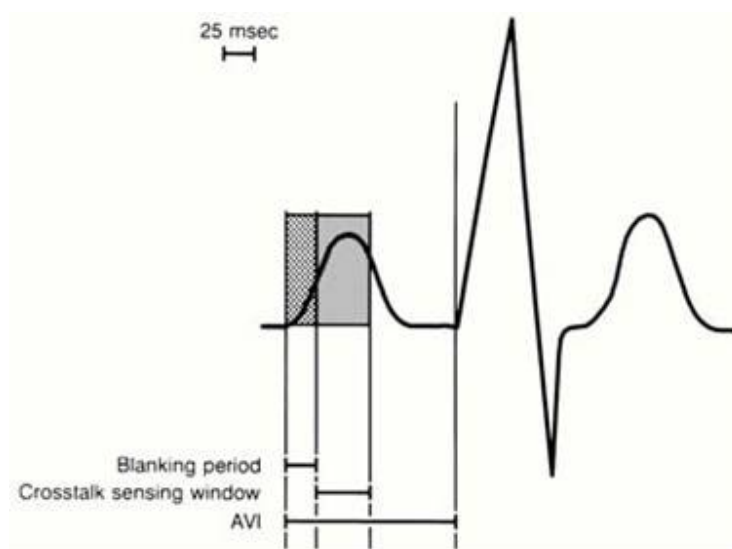


Slika 1.4.-2. Refraktorni period i vremenski ciklus elektrostimulacije

1.4.2.2. Atrioventrikulski interval

Atrioventrikulski interval (AVI) je često zanemaren u općem razumjevanju elektrostimulacije, a treba ga promatrati kao jedan interval, ali s dvije podjedinice.²⁰⁴ Kod većine današnjih elektrostimulatora, samo je prvi dio AVI potpuno refrakteran dok u drugom dijelu AVI, atrijski kanal može detektirati atrijske električne događaje odnosno može detektirati atrijsku tahiaritmiju.²⁰⁵

Atrijski događaj otpočinje vremenski interval ventrikulskog kanala poznatog kao ventrikulski slijepi interval (engl. ventricular blanking period). On se podudara s početnim dijelom AVI intervala, a svrha mu je da spriječi detekciju atrijskog događaja ventrikulskim kanalom. Kada bi se atrijski stimulacijski artefakti detektirali ventrikulskim kanalom to bi rezultiralo ventrikulskom inhibicijom odnosno fenomenom poznatim kao krostalk (engl. crosstalk).^{206,207} Da bi se ovakva situacija izbegla, najraniji dio AVI intervala je podešen kao apsolutno refrakteran (Slika 1.4.-3).



Slika 1.4.-3. Atrioventrikulski interval

Kod DDD uređaja ovaj interval se najčešće programira od 12 do 125 ms. Već tradicionalno, ovaj interval je jako kratak kako bi se čim prije aktivirao ventrikulski kanal te detektirao ventrikulske događaje kao što su ventrikulske extrasistole te na taj način

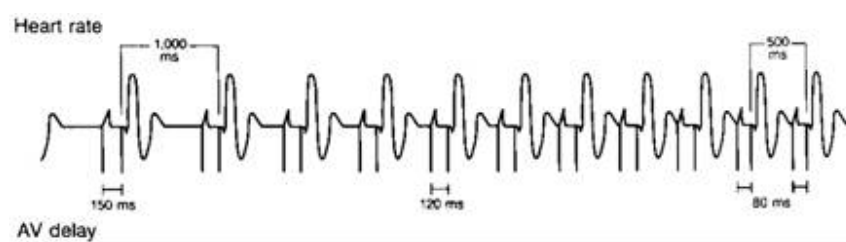
spriječila neprikladna ventrikulska stimulacija. Naravno ovako podešene postavke ostavljaju opasnost od ventrikulske inhibicije nekim vanjski impulsom, a prije svega opasnost od “krostalka”.²⁰⁸ Kod bolesnika ovisnih o elektrostimulaciji, ovakva situacija rezultirala bi asistolijom. Kako bi se ista spriječila razvijeni su sigurnosni mehanizmi. Ukoliko se ventrikulskim kanalom detektira događaj unutar AVI, a neposredno po završetku slijepog intervala pretpostavlja se da nije moguće razlikovati crosstalk od intrizičke ventrikulske aktivnosti te se iz sigurnosnih razloga otpušta ventrikulski stimulus nakon isteka 100-120 ms od AVI intervala. Ovakav način izbjegavanja crosstalka prilično je siguran jer osigurava ventrikulsku stimulaciju u slučaju neprimjerene inhibicije, a u slučaju ekstrasistolije nema rizika od stimulacije vulnerabilnog dijela repolarizacije jer se stimulus aplicira “svježe” depolarizirani miokrad. Ovakva stimulacija naziva se ventrikulska sigurnosna stimulacija, nefiziološki AV interval ili 110-ms fenomen.^{209,210} Izbjegavanje crosstalk-a može se postići produženjem ventrikulskog slijepog intervala, smanjenjem osjetljivosti ventrikulskog kanala ili pak smanjenjem snage atrijskog signala.

1.4.2.3. Različitosti atrioventrikulskog intervala

Atrioventrikulski interval (AVI) započet stimulusom odnosno nativnom aktivacijom pokazuju različitosti. Kod spontane atrijske depolarizacije atrijski kanal detektira električnu aktivnost otprilike 20-60 ms nakon početka P vala na elektrokardiogramu. S druge strane atrijski stimulus detektira se istovremeno s aplikacijom istog. Iz ovog razloga AVI započet spontanom depolarizacijom treba biti kraći nego onaj započet atrijskom stimulacijom. Većina današnjih elektrostimulatora omogućuje odvojeno programiranje stimuliranog nasuprot nestimuliranog atrioventrikulskog intervala.²¹¹

1.4.2.4. Frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval

Većina DDD i DDDR elektrostimulatora ima mogućnost skraćivanja AVI prilikom porasta frekvencije, bez obzira dali se radi o sinusnom ubrzanju ili pak senzorom pokrenute više frekvencije stimulacije. Ovakva funkcija frekvenciji prilagodljive dužine AVI postavljena je kako bi se imitiralo prirodno skraćivanje PR intervala te na taj način postigao maksimalni minutni volumen za danu srčanu frekvenciju (slika 1.4.-4). Skraćivanjem AVI intervala proširuje se “prozor osjetljivosti” atrijskog kanala jer se skraćuje TARP.^{212,213} Frekvencijski ovisno skraćivanje AVI može se ostvariti na više načina. Najčešće se programira linearno skraćivanje AVI intervala sve do minimalno dopušteno kratkog AVI. Druga metoda omogućuje stupnjevito skraćivanje AVI u nekoliko koraka. Ovi koraci mogu biti programabilni ili unaprijed zadani.²¹⁴



Slika 1.4.-4. Histereza atrioventrikulskog intervala

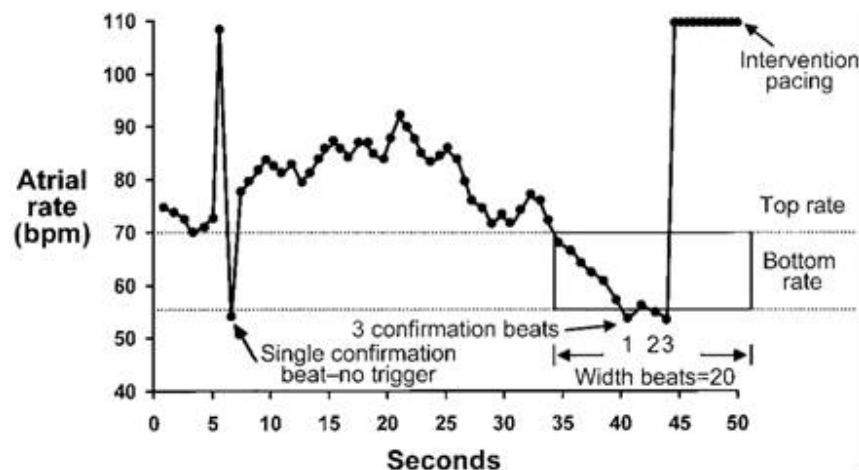
1.4.2.5. Histereza atrioventrikulskog intervala

Pod histerezom atrioventrikulskog intervala (slika 1.4.-4.) najčešće se podrazumjeva promjenjivost istog ovisno o karakteristikama intrinzičke atrioventrikulske kondukcije. Produžavanjem AVI intervala povećava se mogućnost pojave intrinzičke kondukcije.²¹⁵ Pošto je nativna atrioventrikulska kondukcija poželjna programiraju se različiti načini periodičkog produženja AVI kako bi nativna ventrikulska aktivnost dospjela unutar ovog intervala. Ukoliko se ventrikulska akcija pojavi unutar ovog produženog AVI on ostaje produžen sve dok se ventrikulska akcija registrira. Prvi sljedeći AV ciklus vraća AVI na prije programiranu razinu. Ovakva histereza AVI intervala naziva se pozitivnom AV histerezom.²¹⁶ Nasuprot pozitivnoj AV histerezi negativna AV histereza koristi se na

primjer kod bolesnika s hipertrofijskom kardiomiopatijom kada intrinzička kondukcija dodatno skraćuje AVI interval i omogućava veći udio ventrikulske stimulacije.²¹⁷ Kod strukturalno zdravog srca s uskim QRS kompleksom poželjna je intrinzička atrioventrikulska kondukcija koja je hemodinamski povoljnija u odnosu na DDD stimulaciju. S druge strane predugi atrioventrikulski interval kao kod AV bloka prvog stupnja može biti hemodinamski nepovoljniji u odnosu na ventrikulsku stimulaciju, a to postizemo ograničenjem maksimalne dužine AVI intervala.²¹⁸

1.4.2.5.1. Programiranje histereze

Programiranje histereze omogućuje prolongaciju programiranog ciklusa u slučaju pojave native električne akcije atrijske ili ventrikularne. Tako na primjer ukoliko je bazalni ciklus podešen na 1000 ms (60/min), a histereza na 1200 ms (50/min), u slučaju pojave native akcije unutar 100 ms, ciklus se automatski produžuje na 1200 ms kako bi čim više bilo nativnih akcija. U slučaju da se spontana aktivnost ne pojavi, ciklus se vraća na 1000 ms, sve do pojave prve native akcije. Prednost histereze kod VVI stimulacije je ostvaranje native atrioventrikulske kondukcije.^{219,220} Kod DDD elektrostimulatora novije generacije ostaje mogućnost periodične prolongacije bazalnog ciklusa kako bi se na taj način pronašla vlastita aktivnost sporija od bazalne. Prednost ovakve "tragajuće" histereze u odnosu na jednostavnu histerezu, prije opisanu je omogućavanje pojave vlastitog ritma koji je sporiji od zadane bazalne frekvencije.²²¹ Dodatna mogućnost koja može biti shvaćena kao preoblikovana tragajuća histereza je odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. sudden bradycardia response; rate drop response RDR) (slika 1.4.-5).



Slika 1.4.-5. odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. rate drop response)

RDR reagira na definirani pad u srčanoj frekvenciji. Kod pada frekvencije elektrostimulator reagira povišenjem frekvencije stimulacije u atrijsu i u ventrikulu kroz definirano vrijeme. Nakon tog vremena frekvencija se postupno snižava do vrijednosti programirane bazalne frekvencije. Postoje različiti modaliteti programiranja što se tiče pada frekvencije i trajanja istog da bi se cijeli mehanizam pokrenuo. Ovi parametri su programabilni kako bi se prilagodili pojedincu jer nominalne vrijednosti ne odgovaraju pojedinim bolesnicima. Najčešće se radi o bolesnicima koji imaju krize svijesti vazovagalne geneze, a korisnost ovakvog načina stimulacije prema stručnim publikacijama ima dvojbenu korist.^{222,223}

1.4.2.6. Bazalna frekvencija

Bazalna frekvencija je ona srčana frekvencija koju održava elektrostimulator odnosno ne dozvoljava da se spusti ispod zadane razine. Što se tiče DDD elektrostimulatora, ovisno o pojedinom proizvođaču, a ponekad i ovisno o pojedinom modelu istog proizvođača, zadana bazalna frekvencija može biti atrijski ili ventrikulski ovisna. I jedan i drugi način reguliranja bazalne frekvencije ima svoje prednosti i nedostatke, a pojedini proizvođači

koriste i posebno prilagođene modalitete kako bi iskoristili prednosti, a eliminirali nedostatke pojedine opcije.²²⁴

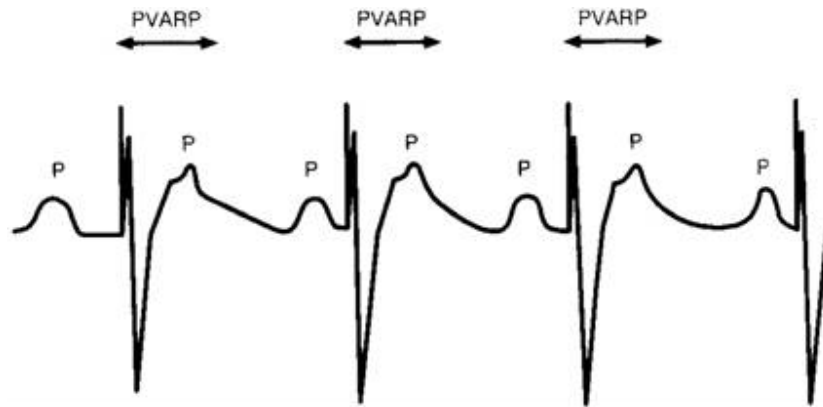
Senzorom modulirana bazalna frekvencija predstavlja pokušaj prilagodbe elektrostimulacije srca dnevnim aktivnostima bolesnika. Kod fizičke aktivnosti dolazi do porasta frekvencije ovisno o detektiranom intenzitetu aktivnosti. Bez obzira da li se radi o aktualnoj bazalnoj frekvenciji ili senzorom pomaknutoj bazalnoj frekvenciji u slučaju DDD stimulacije uvijek se odnosi na atrijsku frekvenciju.

Bazalna frekvencija kod promjene načina stimulacije (engl. mode switch) jako je diskutabilna. Radi se o bolesnicima koji imaju epizode fibrilacije atrijske kao najčešće srčane aritmije.²²⁵ Kod bolesnika s atrioventrikulskim blokom dolazi u slučaju atake fibrilacije atrijske do prelaska sa sekvencijskog na nesekvencijski način stimulacije. Obzirom da u tom slučaju dolazi do gubitka atrijskog hemodinamskog doprinosa postavlja se pitanje dali je zadana bazalna frekvencija dovoljna. Iz ovog razloga razvijena je mogućnost odvojene prilagodbe bazalne frekvencije za vrijeme sinusne aktivnosti nasuprot fazi fibrilacije atrijske kada se u DDI modu stimulacije frekvencija najčešće programira na 80-90 /min kako bi se kompenzirao gubitak atrijskog doprinosa s tim da dodatno postoji mogućnost senzorske modulacije ove frekvencije kao bazalne.^{226,227}

1.4.2.7. Maksimalna frekvencija stimulacije

Kod DDD načina stimulacije P sinkronizirana ventrikulska stimulacija odvija se do točno određene frekvencije. Naime DDD sistem ima granicu ventrikulskog praćenja atrijske akcije koja je određena TARP intervalom. Naime sve dok je interval između nativnih atrijskih akcija duži od TARP intervala ventrikulska frekvencija će odgovarati atrijskoj.²²⁸ U onom trenutku kada dođe do porasta atrijske frekvencije na razinu kada je P-P interval kraći od TARP intervala doći će do pojave fiksnog bloka i praćenju (2:1, 3:1). Navedena frekvencija označava gornji frekvencijski limit (engl. upper rate limit - URL). Razlog pojavi bloka je taj što je atrijska akcija ulazi u refrakterni period te mada registrirana na nju nije odgovoreno ventrikulskim stimulusom. Programiranje relativno dugog PVARP intervala rezultirat će pojavom bloka kod relativno nižih atrijskih

frekvencija, a posljedično naglo smanjenje frekvencije bilo je veliki problem kod starije generacije elektrostimulatora.^{229,230}



Slika 1.4.-6. Maksimalna frekvencija stimulacije

Da bi se izbjegao ovakav iznenadan pad frekvencije ventrikula uveden je novi interval-maksimalna frekvencija praćenja (engl. maximal tracking rate MTR) koji omogućuje manje naglo smanjenje frekvencije na način da produženjem PV intervala imitira Wenckebachovu periodiku te ubacuje povremene pauze.²³¹ To se dešava tako što se pojedini P val toliko približi ventrikulskom stimulus da padne u PVARP interval te biva zanemaren što pak rezultira pauzom. Ovisno o postavkama kod pojedinog bolesnika javit će se Wenckebachova periodika ili abruptni blok. Tako, ako je MTR interval duži od TARP intervala dolazi do pojave periodike dok će se abruptni blok javiti kod obrnutog odnosa. Dodatni algoritmi su uvedeni kako bi se izbjegle nagle promjene frekvencije pa je tako jedan od mehanizama koji dopušta maksimalni postotak promjene frekvencije odnosno ciklusa.²³²

1.4.3. Promjena načina stimulacije

Promjena načina stimulacije (engl. mode switching) predstavlja mogućnost elektrostimulatora da u slučaju paroksizmalnih supraventrikulskih poremećaja srčanog

ritma. Ukoliko su zadovoljeni kriteriji detekcije aritmije, DDDR način stimulacije se automatski mijenja u VVI odnosno DDI način stimulacije. Ovakva mogućnost sprečava brzu stimulaciju ventrikula kao odgovor na atrijsku tahiaritmiju. Atrijska frekvencija kod koje se dešava ova promjena je programabilna, a kod većine je viša od maksimalne dozvoljene frekvencije i maksimalne frekvencije senzora. Naravno da i ovaj mehanizam ima svoje slabosti, a jedna od najčešćih i najznačajnijih slabosti je lažna detekcija i provođenje promjene načina stimulacije. Ona se dešava u situacijama kada atrijski kanal detektira ventrikulsku akciju te se zbog duplog brojanja pokrene “mode switch” mehanizam. Produžavanjem PVARP intervala smanjujemo mogućnost ovakvih lažnih događaja, ali se isto tako smanjuje sposobnost detektiranja jako brzih atrijskih tahiaritmija. Slabost dogog PVARP interval najviše se očituje kod atrijske undulacije kada se atrijski impuls javlja neposredno poslje ventrikulskog stimulus te ne biva prepoznat. Ovaj fenomen poznat je kao 2:1 fenomen. Da bi se izbjegao ovaj fenomen razvijen je poseban algoritam prepoznavanja atrijske undulacije koji je dostupan u pojedinim modelima elektrostimulatora srca.²³³

1.4.4. Dodatni mehanizmi koji mijenjaju vremenski ciklus stimulacije srca

Tokom evolucije elektrostimulatora došlo je do razvoja raznih programskih mogućnosti koji imaju svrhu podržavanja native sinusne aktivnosti te sprečavanje aritmija, a prije svega fibrilacije atrijske. Takva opcija (engl sinus preference) omogućava traženje sinusnog ritma u određenoj frekvencijskoj zoni te održavanje istog ako se pronađe. Više je opcija koje pokušavaju spriječiti nastanak fibrilacije atrijske odnosno produžiti fazu sinusnog ritma između dviju epizoda fibrilacije atrijske. Ovi mehanizmi zasnivaju se na pretpostavci da se atrijskom stimulacijom mogu spriječiti atrijske ekstrasistole, a one su poznate kao trigeri fibrilacije atrijske. U slučaju detekcije atrijskih ekstrasistola na ovaj način povećava se frekvencija atrijske stimulacije kroz određeno vrijeme. Nakon isteka tog vremena frekvencija atrijske stimulacije se postepeno snižava. Za ove algoritme je dokazano da smanjuju učestalost simptomatskih epizoda fibrilacije atrijske.²³⁴

Osim algoritma za sprečavanje fibrilacije atrijsa pojedini elektrostimulatori imaju i algoritme za prepoznavanje i prekidanje tahikardije posredovane elektrostimulatorom (eng. endless loop tachycardia). Ovakvi složeni mehanizmi neminovno utječu na vremenske cikluse elektrostimulacije te je ponekad vrlo teško interpretirati pojedine elektrokardiografske zapise.

1.4.5. Minimiziranje ventrikulske stimulacije

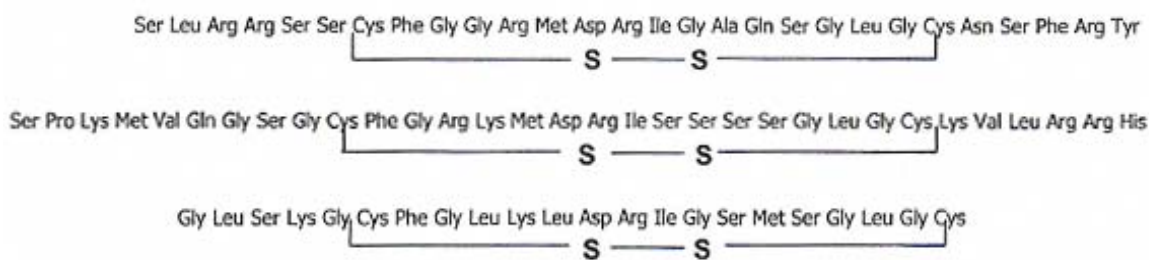
Kod bolesnika s održanom atrioventrikulskom kondukcijom postoje brojne prednosti minimiziranja ventrikulske stimulacije. Najlošija strana ventrikulske stimulacije je svakako promjenjena ventrikulska kontrakcija koja može imati hemodinamske posljedice. Posljedice su smanjenje funkcionalnog kapaciteta zbog smanjenja sistoličke funkcije lijevog ventrikula. Najveće posljedice stimulacije LV mogu se registrirati kod bolesnika s ionako oslabljenom srčanom funkcijom. Da bi se smanjio udio stimulacije razvijeni su brojni mehanizmi. Jedan od njih je MVP mehanizam (engl. Managed Ventricular Pacing) koji maksimalno promovira AAI način stimulacije. Pozitivna histereza AV intervala također je jedan od načina kako minimalizirati ventrikulsku stimulaciju.

1.5. Natrijuretski peptidi

Povijest natrijuretskih peptida seže u polovicu pedesetih godina XX. stoljeća, kada je Kish s suradnicima opisao postojanje sekretornih granula u atriju gvinejske svinje.²³⁴ Ubrzo nakon njega su Henry i Pearce prvi pripisali srcu i moguću endokrinu ulogu. Naime, ustanovili su da podvezivanje lijevoga atrija u pasa za posljedicu ima pojačanu diurezu.²³⁵ Dvadeset i pet godina kasnije je Bold sa suradnicima injiciranjem homogenata srčanog atrija štakora potakao na pojačanu diurezu.²³⁶ Polovicom 80-ih godina otkrivena je aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida.²³⁷

1.5.1. Struktura, sinteza i otpuštanje natrijuretskih peptida

Sva tri glavna natrijuretska peptida: atrijalni natrijuretski peptid (ANP); moždani, odnosno B-tip natrijuretskog peptida (BNP) i C-tip natrijuretskog peptida (CNP), u svojoj strukturi sadrže zajedničku prstenastu sekvencu duljine 17 aminokiselinskih ostataka, koju tvore disulfidnim mostovima premoštena dva cisteinska ogranka.²³⁸ Na slici 1.5.-1. je prikazan slijed aminokiselina ANP, BNP i CNP:

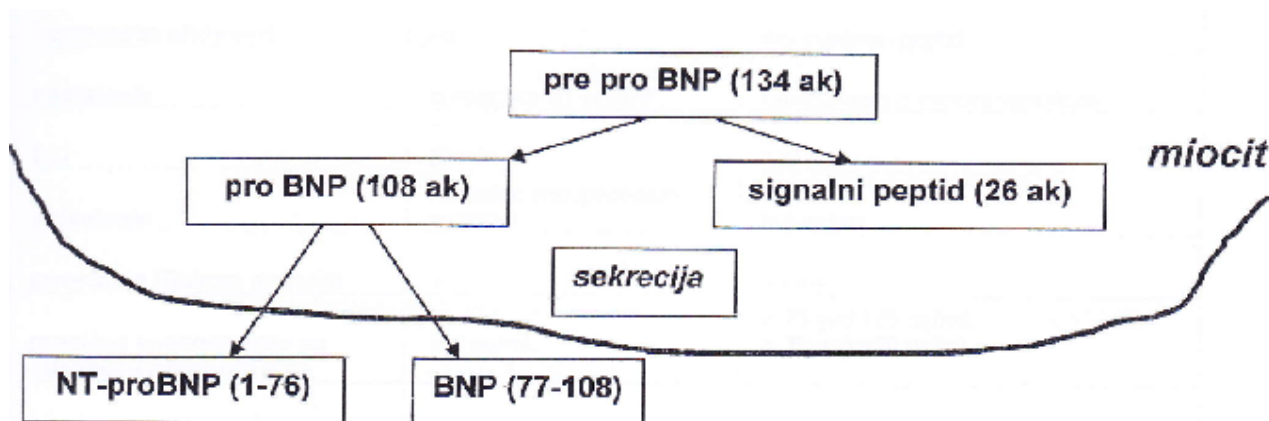


Slika 1.5.-1. Aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida (ANP 28, BNP 32 i CNP 22)

Tri natrijuretska peptida se sintetiziraju pod kontrolom tri različita gena. Geni koji kodiraju sintezu prekursora ANP i BNP smješteni su u susjedstvu, na distalnom kratkom kraku kromosoma 1 (1p36,2); a gen koji kodira sintezu CNP prekursora je na kromosomu 2. Svima njima je zajedničko da se najprije stvaraju prekursori od 126 (ANP), 180 (BNP), to 126 (CNP) amionokiselinskih ostataka, koji se pod djelovanjem peptidaza u jednom (ANP,CNP) u dva (BNP) stupnja proteolitički cijepaju u konačni, aktivni oblik prije ulaska u sistemsku cirkulaciju.²³⁹ Ispitivanjem odnosa strukture i aktivnosti ustanovljeno je da je postojanje intaktne prstenaste sekvence (odnosno disulfidnog mosta u peptidnom lancu) presudno u vezanju 23 sa specifičnim receptorima,²⁴⁰ odnosno da prekid tog prstena dovodi do gubitka biološke aktivnosti. ANP se predominantno stvara u miocitima atrijske, BNP u miocitima atrijske i ventrikula, a CNP u centralnom živčanom sustavu (CNS) i u velikim krvnim žilama. ANP se izlučuje primarno u miocitima atrijske. Premda je povećana napetost stijenke atrijske dominantni poticaj za otpuštanje ANP, neki hormoni i neurotransmiteri (endotelin, kateholamini, vazopresin) također mogu izravno potaknuti sekreciju ANP. Transkript mRNA duljine 1kb sudjeluje u sintezi već spomenutog prekursora proANP duljine 126 aminokiselina. Pro ANP je ujedno i oblik depoa ovog natrijuretskog peptida, a mjesto njegove pohrane su sekrecijske granule atrijske. Cijepanjem proANP endopeptidazama nastaju dva fragmenta: aminoterminalni fragment dugačak 98 aminokiselina i, kraći, od 28 aminokiselina sastavljen karboksiterminalni fragment koji je zreli oblik ANP. Gen za ANP se eksprimira i u bubrezima. Pri tome se proANP cijepa na urodilatin, peptid duljine 32 aminokiseline. Urodilatin ima značajnu ulogu u održavanju lokalne homeostaze natrija i vode u bubregu. Otpuštaju ga stanice distalnih tubula u tubularni lumen i ne cirkulira u krvi. Kao svi natrijuretski peptidi i ANP povećava obim glomerularne filtracije, inhibira reapsorpciju natrija, što za posljedicu ima pojačanu natrijurezu i diurezu. Nadalje, ANP izaziva relaksaciju glatkih mišića krvnih žila, čime uzrokuje dilataciju arterija i vena, te posljedično smanjenje krvnog tlaka. ANP pokazuje centralno i periferno inhibicijsko djelovanje na simpatikus, što inhibira djelovanje RAAS. Vrijeme poluživota ANP-a je iznimno kratko, iznosi približno jednu minutu.^{241,242,243}

BNP je polipeptid građen od 32 aminokiseline koji u svojoj strukturi sadrži prstenastu strukturu svojstvenu svim natrijuretskim peptidima. Otkriven je 1988. godine u tkivu

mozga svinje, što objašnjava pridjev moždani (engl. brain) u njegovom imenu. Ubrzo nakon toga je ustanovljeno da su glavni izvori BNP-a u plazmi srčane klijetke. BNP je osjetljiviji i specifičniji pokazatelj oštećenja ventrikula od ostalih natrijuretskih peptida. Otpuštanje BNP izravno je proporcionalno volumenu rastezanja ventrikula i prekoračenja dijasoličkoga krvnoga tlaka. BNP je, u usporedbi s drugim neurohormonima korisniji pri procjeni mortaliteta kod bolesnika s kroničnim oštećenjima srca koja su karakterizirana složenim kardiorenalnim, hemodinamskim i neurohormonalnim promjenama. Ekspresija gena za BNP u srčanim ventrikulima inducira se u vremenu od samo jednog sata kao odgovor na prekoračenje tlaka i volumena. Na staničnoj kulturi neonatalnog štakorskog ventrikula otkriveno je da endotelin-1 i angiotenzin II induciraju ekspresiju gena za BNP. U miocitima nastaje pre-pro-BNP duljine 134 aminokiseline, koji u svojoj strukturi također sadrži karakterističnu prstenastu sekvencu.^{244,245,246} Odvajanjem signalnog peptida (26 aminokiselina) od njega nastaje proBNP (108 aminokiselina) koji se razlaže na dva fragmenta: NT-proBNP (1-76 aminokiseline) i BNP (77-108 aminokiselina) (slika 1.5.-2.).



Slika 1.5.-2. Slijed stvaranja BNP.

“Zreli” BNP u cirkulaciji, građen je od prstenaste sekvence naslijeđene od svojih prekursora, devet amonokiselina na aminoterminalnom i šest na karboksiterminalnom kraju. Iz proBNP nastaju ekvimolarne količine NT-proBNP i BNP. Oba se peptida neprestano stvaraju u srcu, i nalaze se u cirkulaciji zdravih ljudi u mjerljivim

pikomolarnim koncentracijama. BNP se uklanja iz organizma vezanjem sa specifičnim receptorima i djelovanjem endopeptidaza, a NT-proBNP se uklanja isključivo filtriranjem u glomerulima. NT-proBNP je biološki inaktivan peptid MM 8,5 kD, a vrijeme njegova poluživota je 120 minuta. Za razliku od njega, BNP (MM 3,5kD; t_{1/2} 22 min) je aktivni hormon koji potiče vazodilataciju, natrijurezu i diurezu. Gore navedeno djelomično objašnjava širu primjenu BNP od NT-proBNP. Osim to ima brži klirens od NT-proBNP, na njegovu koncentraciju manje utječe starosna dob i status bubrega.²⁴⁷ Premda se BNP i NT-proBNP izlučuju u omjeru 1:1, njihova koncentracija u krvi nije u ekvimolarnom omjeru. Razlog tomu je različito poluvrijeme života. BNP zbog gotovo šest puta kraćeg t_{1/2}, bolje od NT-proBNP odražava kratkotrajne promjene statusa bolesnika.

1.5.2. Receptori natrijuretskih peptida

Natrijuretski peptidi čine porodicu srčanih neurohormonskih biljega s izraženim vazodilatacijskim učinkom, koji postižu tek nakon vezanja s visokoafinitetnim receptorima na ciljnim stanicama (endotelne, stanice glatke muskulature krvnih žila). U tkivima sisavaca su identificirane tri različite vrste receptora za natrijuretske peptide, NPRs (engl. natriuretic peptide receptors): A, B i C. Između NPR A i B postoji velika strukturna sličnost, homologno je 44% ligand vezujuće domene. NPR B se značajno eksprimira u tkivu mozga, uterusu, ovariju i pluća, a NPR A se stvara u velikim krvnim žilama, plućima i adipoznom tkivu. Značajno je da su obje vrste receptora prisutne u bubrezima i nadbubrežnoj žlijezdi.²⁴⁸ Oba tipa receptora (NPR A i NPR B) koriste kaskadu cGMP (ciklički gvanozin monofosfat) pri prijenosu signala. Pri tome vezanje liganda (natrijuretski peptid) sa specifičnim receptorom koji je združen s G proteinom, inducira strukturnu promjenu G proteina. Strukturna promjena aktivira efektorski protein gvanil-ciklazu koji je katalizator pretvorbe gvanozin-trifosfata, GTP u sekundarni glasnik - cGMP. cGMP svoj konačan učinak u stanici ostvaruje posredstvom, o njemu ovisnih protein kinaza, to njime reguliranih fosfodiesteraza i ionskih kanala. Dok NPR A kao ligande veže ANP i BNP, pri čemu preferira ANP, ligand NPR B receptora je C-tip natrijuretski peptid. Naposljetku, za NPR C se svi članovi obitelji natrijuretskih peptida vežu podjednakim afinitetom. Vezanje natrijuretskih peptida za ovaj receptor jedan je od

načina njihova klirensa. Naime, stvara se kompleks ligand-receptor, koji endocitozom ulazi u stanicu, gdje podliježe razgradnji pod djelovanjem lizosomalnih enzima. Osim procesom endocitoze posredovane receptorima, natrijuretski peptidi se iz plazme uklanjaju i enzimskom razgradnjom pomoću endopeptidaza koje sadrže atom cinka 28 aktivnom središtu. Ove cink metalopeptidaze su osim na endotelu krvnih žila, značajno eksprimirane na stanicama glatkih mišića, miocita, bubrežnog epitela i fibroblasta.²⁴⁹

1.5.3. Fiziološki učinak BNP-a i ostalih natrijuretskih peptida

Fiziološki učinak BNP proučavan je injektiranjem BNP intaktnom organizmu, izlaganjem stanica ili organa povećanim koncentracijama BNP, ili u eksperimentalnim istraživanjima na životinjama (miševi) s pojačanom ekspresijom BNP ili na BNP knockout miševima.²⁵⁰ Značenje BNP u regulaciji homeostaze vode i elektrolita proizlazi iz njegovog snažnog natrijuretskog, diuretskog i vazorelaksirajućeg djelovanja. Sposobnost relaksacije krvnih žila svojstvo je koje ovaj peptid čini posebice značajnim u stanjima poput hipervolemije. BNP smanjuje tonus simpatikusa, umanjuje učinak RAAS i sintezu molekula s vazokonstriktorskim učinkom: kateholamina, angiotenzina II, aldosterona i endotelina-1. Sistemske učinke na hemodinamiku kod bolesnika s kroničnim oštećenjima srca BNP ispoljava supresijom proliferacije miocita i kompenzatornom hipertrofijom srca. BNP djeluje na bubrege povećanjem glomerularne filtracije i posljedično, povećanjem količine izlučenoga natrija. Diuretski učinak dodatno pojačava suprimiranjem centra za slano, te djelovanjem na tonus simpatikusa.²⁵¹ Na razini bubrega natrijuretski peptidi stimuliraju dilataciju aferentnih renalnih arteriola, te konstrikciju eferentnih arteriola. Time se povećava tlak u glomerularnim kapilarama i posljedično, jačina glomerularne filtracije. Istodobno dolazi do akumulacije cGMP u mezengijalnim stanicama koje se uslijed toga relaksiraju i povećavaju ukupnu efektivnu površinu filtracije.²⁵² Smanjivanje krvnog tlaka i volumena plazme BNP ostvaruje osim svojim djelovanjem na bubrege (gore spomenuti povećani obim glomerularne filtracije, povećano izlučivanje natrija urinom, povećani volumen urina, smanjena sinteza renina), djelovanjem i na druge organe: nadbubrežnu žlijezdu (smanjeno stvaranje aldosterona); periferne krvne žile (vazodilatacija, povećana

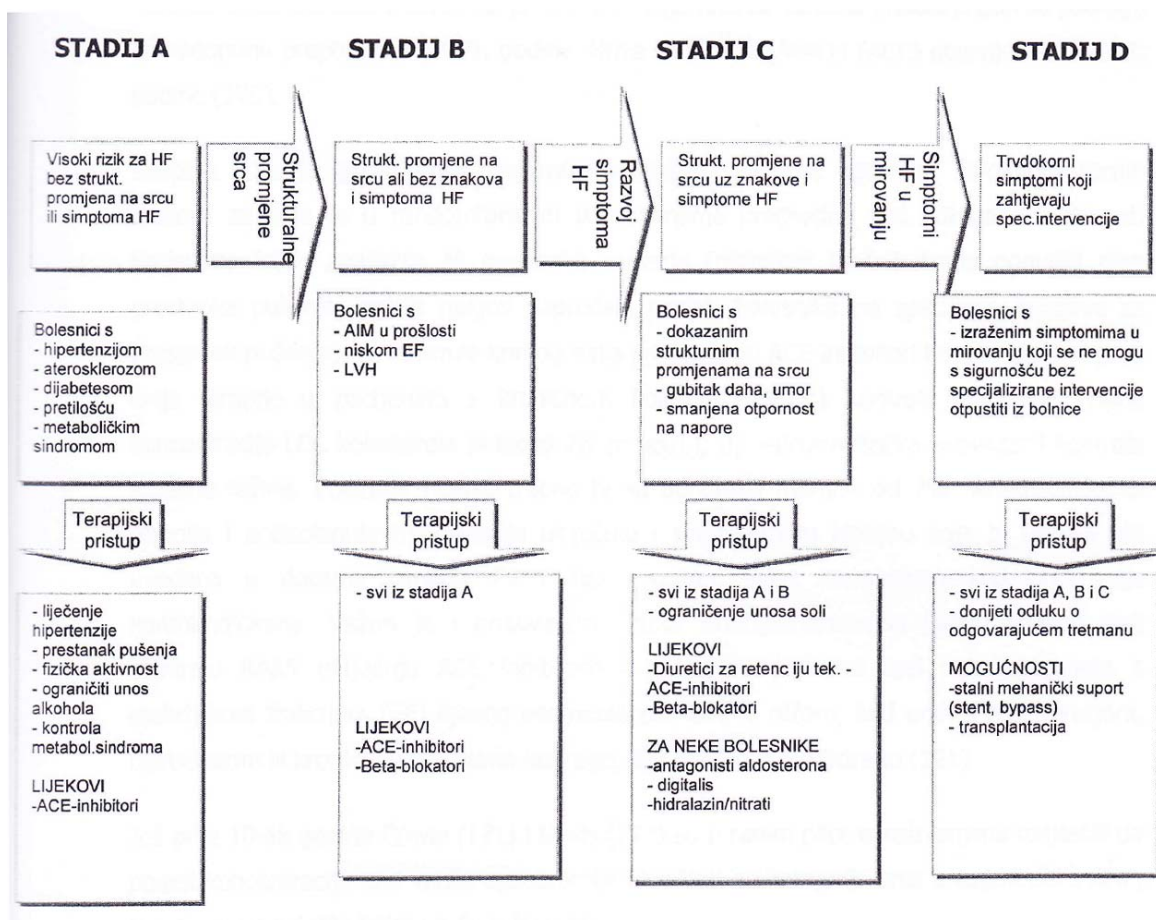
permeabilnost koja uvjetuje i povećanje hematokrita) i CNS (smanjeno izlučivanje kortikotropina, manji unos vode i soli). Sve to zajedno uzrokuje još značajnije smanjenje krvnog tlaka i volumena plazme.²⁵³ Kako se BNP sintetizira, pohranjuje i otpušta u tkivu ventrikula kao odgovor na intenzitet transmuralnog tlaka u njima, povećanje koncentracije tog natrijuretskog peptida koristan je biljeg kongestivnih oštećenja srca to stoga može biti korisno i u "predskazivanju" mortaliteta.²⁵⁴ Nadalje, koristan je biljeg za procjenu djelotvornosti liječenja bolesnika s oštećenjima srca, posebice onih kod kojih je zabilježena hipertrofija LV.²⁵⁵ Koncentracija BNP povećava se sa starenjem. Jedan od mogućih uzroka je i činjenica da tijekom vremena LV postaje sve krući to stimulira stvaranje BNP peptida. Kod žena je koncentracija BNP niža nego u muškaraca iste životne dobi.²⁵⁶

1.5.4. BNP i kardiovaskularne bolesti

Preduvjet da uporaba nekog biljega zaživi u kliničkoj praksi jest da se on može izmjeriti brzo i precizno, uz relativno prihvatljivu cijenu. Također treba pružiti pouzdanu dodatnu dijagnostičku i/ili prognostičku informaciju o bolesniku. BNP i NT-proBNP ispunjavaju gotovo sve od navedenih kriterija za bolesnike kod kojih se sumnja na *zatajivanje srca*, vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta sirom svijeta.^{257,258} Zatajivanje srca je složeni klinički sindrom kod kojega su uz narušenu funkciju srca, prisutna oštećenja skeletnih mišića i bubrega, pojačana stimulacija simpatičkog živčanog sustava i složene neurohormonalne promjene. Srce je nesposobno, uz normalne tlakove i volumene, izbaciti minutni volumen krvi, pod tlakom koji zadovoljava metaboličke potrebe organizma. Najčešći uzroci zatajivanja srca su koronarna bolest, arterijska hipertenzija, kardiomiopatije i bolesti zalistaka. Zatajivanje srca se nerijetko teško dijagnosticira zato što su simptomi nedovoljno specifični i osjetljivi. To posebice dolazi do izražaja kod osrednje izraženih simptoma, starijih bolesnika ili onih kod kojih postoje komorbidna stanja koja oponašaju zatajenje srca (plućne bolesti, pretilost).²⁵⁹ U dijagnostici i terapiji zatajivanja srca NYHA klasifikaciju koju je predložilo Njujorško kardiološko društvo

(New York Heart Association), koja je temeljena na stupnju fizičke aktivnosti za ubrzanje simptoma bolesti, postupno istiskuje ACC/AHA:

(American College of Cardiology / American Heart Association) klasifikacija, temeljena na stupnjevanju progresije i strategiji liječenja zatajivanja srca (slika 1.5.-3.)



Slika 1.5.-3. Klasifikacija zatajivanja srca; ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association)

Od 2001. godine kada su AHA i ACC objavili predzadnje smjernice za sekundarnu prevenciju, provedena su brojna istraživanja koja su pokazala da je potreban agresivniji pristup smanjenja rizika u pacijenata kojima je utvrđena koronarna ili neka druga

aterosklerotska bolest, uključujući bolest perifernih arterija, aortalnu aterosklerotsku bolest i bolest karotidnih arterija.²⁶⁰ Rastući broj dokaza potvrđuje da agresivni pristup smanjenju rizika doista poboljšava preživljavanje, smanjuje ponovljene incidente kao i potrebu za intervencijskim zahvatima, a isto tako poboljšava kvalitetu života pacijenata. Uvjerljivi rezultati istraživanja i revizija smjernica za kliničku praksu pružili su podlogu za nadopunu preporuka iz 2001. godine. Nove smjernice (AHA) i (ACC) objavljene su 2005. godine.²⁶¹ Skupina koja je izdala nove smjernice naglašava važnost uporabe kardiovaskularnih lijekova za koje je u randomiziranim istraživanjima prethodno već dokazana korisnost. Smjernice ističu značenje:

a) prestanka pušenja (obiteljski liječnik treba ponuditi plan prestanka pušenja, pratiti njegov napredak, poslati bolesnika na specijalne tečajeve za prestanak pušenja); b) kontrole krvnog tlaka pri čemu su ACE inhibitori i beta blokatori prva linija terapije u pacijenata s kroničnom bolešću srca; c) kontrola lipidemije (ciljna koncentracija LDL kolesterola je ispod 2,6 mmol/L); d) redovita fizička aktivnost i kontrola tjelesne težine. Postotak HbA_{1c} trebao bi se održavati manjim od 7%. Antitrombotička terapija i antikoagulantna terapija uključuju i acetilsalicilnu kiselinu koja bi trebala biti uvedena u dozama između 75 i 162 mg/dan, svim pacijentima kod kojih nije kontraindicirana. Važan je i odgovarajući izbor antihipertenzivnog lijeka. Lijekovi koji blokiraju RAAS uključuju ACE inhibitore i trajno su potrebni kod svih pacijenata s ejekcijskom frakcijom (EF) lijevog ventrikula od 40% ili nižom, kod onih s hipertenzijom, dijabetesom ili kroničnim bolestima bubrega, ako nije kontraindicirano.²⁶²

Jos prije 10-ak godina Davis i suradnici²⁶³ su u ranim pilot istraživanjima izvijestili da porast koncentracije BNP može djelotvornije ukazivati na zatajenje srca u usporedbi s ANP, N-terminalnim-ANP i istisnom frakcijom LV. Dijagnostička osjetljivost BNP kao biljega zatajenja srca u njihovim je istraživanjima bila veća od 90%, a specifičnost se kretala u rasponu 80-90%. Njihovo je otkriće potvrđeno ne samo rezultatima nekih manjih istraživanja, nego i većih multicentričnih istraživanja. U jednom od njih je na uzorku od 1586 bolesnika sa zaduhom dokazana uporabljivost BNP u razlikovanju nesrčanog i srčanog (posljedica zatajenja srca) uzroka zaduhe. Koncentracija BNP je bila pouzdaniji pokazatelj konačne dijagnoze zatajivanja srca u usporedbi s ANP i istisnom frakcijom LV. Čini se da je ponajbolji razlog za uvođenje određivanja koncentracije BNP

u dijagnostiku hitnih stanja, njegova izrazito visoka negativna prediktivna vrijednost. Uz cut-off od 100pg/mL, koncentracija BNP s 89% dijagnostičkom osjetljivošću i 99% dijagnostičkom specifičnošću može razlikovati zdrave osobe od bolesnika sa zatajivanjem srca. Temeljem toga dobivena je visoka negativna prediktivna vrijednost (96%), pa ne iznenađuje činjenica da je i Federal Drug Administration (FDA) 2000., odnosno 2004. godine odobrila određivanje BNP, odnosno NT-proBNP u dijagnostici zatajivanja srca. Lainchbury i suradnici su 2003. godine kod 205 bolesnika sa zatajivanjem srca uspoređivali učinkovitost BNP i NT-proBNP. Zaključili su da koncentracija NT-proBNP ima za 17% veću dijagnostičku specifičnost u dijagnozi zatajivanja srca od BNP.²⁶⁴

Asimptomatska disfunkcija LV je u najmanju ruku jednako česta kao i simptomatsko zatajenje srca. Potreba za nalaženjem jednostavnog probiranja za ovaj poremećaj razumljiva je, jer bi omogućila pravovremenu terapiju bolesnika beta-blokatorima i ACE inhibitorima, čime bi se umanjio stupanj progresije bolesti. Kako su neke od populacija bolesnika izložene povećanom riziku od asimptomatske disfunkcije LV, npr. dijabetičari, bolesnici koji su nedavno imali infarkt, bolesnici s završnim stadijem kronične bolesti bubrega (KBB), uporaba BNP kao biljega ovog poremećaja se pokazala opravdanom.²⁶⁵

U randomiziranom istraživanju je kod 2045 osoba starijih od 45 godina ustanovljeno da povećanje obima dijastoličkog oštećenja prati istodobno i porast koncentracije BNP.^{266,267}

Osim uz gore spomenuto, dijagnozu oštećenja srca i probiranje asimptomatske disfunkcije LV, čini se da najveći potencijal BNP leži upravo u njegovoj velikoj prognostičkoj moći. Naime, cijeli je niz istraživanja potvrdio da su veće koncentracije BNP povezane s povećanim kardiovaskularnim i sveopćim mortalitetom, neovisno o dobi, NYHA klasifikaciji, predhodnom infarktu miokarda, to istisnoj frakciji LV.²⁶⁸ U jednom istraživanju, multivarijantnom analizom je potvrđeno da je povećanje BNP jači prognostički biljeg mortaliteta od NYHA klasifikacije i istisne frakcije LV. Zanimljivo je određivati BNP nakon AIM: povećanje koncentracije BNP može biti uporabljivo u otkrivanju onih bolesnika kod kojih je izraženije oštećenje i disfunkcija LV, kao i veća vjerojatnost fatalnog ishoda, neovisno o dobi i istisnoj frakciji LV. Izravna korist bila bi pravovremeni radikalniji terapijski pristup. Nadalje, kod bolesnika s nestabilnom anginom, bez vidljive nekroze miokarda, koncentracija BNP se povećava proporcionalno s rizikom od smrti.²⁶⁹ Sličnu prognostičku informaciju pružila su istraživanja u kojima je

ispitana moguća korisnost određivanja BNP s disfunkcijom desnog ventrikula, uključujući plućno srce i primarnu plućnu hipertenziju.

2

POSTAVKE I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Dosadašnjim istraživanjima nedvojbeno je utvrđeno da stimulacija iz vrška desnog ventrikula povećava disinkroniju u električnoj te posebice mehaničkoj funkciji lijevog i desnog ventrikula u bolesnika s totalnim blokom i implantiranim dvokomornim (DDD) elektrostimulatorom srca.

Međutim, nije potpuno jasno, kako optimizacija AV intervala utječe na disinkroniju, sistoličku funkciju, diastoličku funkciju, veličinu srčanih šupljina te funkcionalni kapacitet u bolesnika s totalnim blokom i implantiranim DDD elektrostimulatorom srca.

2.1. Ciljevi istraživanja

Primarni cilj rada je:

- analiza akutnog učinka optimalnog i nominalnog atrioventrikulskog intervala na interventrikulsku disinkroniju i udarni volumen.
- analiza kroničnog učinka (nakon 6 mjeseci) optimalnog i nominalnog atrioventrikulskog intervala na interventrikulsku disinkroniju i udarni volumen

Sekundarni cilj rada je:

- analiza kroničnog učinka optimalnog i nominalnog atrioventrikulskog intervala na veličinu srčanih šupljina, funkcionalni kardiovaskularni kapacitet te na razinu ANP i BNP-a.

Dugoročni cilj istraživanja sastoji se u usporedbi dvije grupe bolesnika s optimalnim i nominalnim atrioventrikulskim intervalom nakon 6 mjeseci prvenstveno u cilju procjene osnovnih ehokardiografskih parametara, morfologije, sistoličke i dijastoličke funkcije te BNP i ANP kao biokemijskih parametara kojim ocijenjujemo tlak punjenja u lijevom srcu odnosno napetost stijenke lijevog atrija i ventrikula kao i objektivnog ocjenjivanja funkcionalnog kapaciteta ergometrijskim testiranjem.

Navedeno će, uvjereni smo, doprinijeti iznalaženju smjernica za optimizaciju atrioventrikulskog intervala koje će se koristiti u svakodnevnoj praksi te značajno pridonijeti povećanju kvalitete života bolesnika.

3

BOLESNICI I METODE

3.1. Bolesnici

U ovo istraživanje uključeni su bolesnici s implantiranim dvokomornim elektrostimulatorom srca zbog totalnog atrioventrikulskog bloka koji se liječe i kontroliraju na Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice».

Istraživanje je obavljeno prema sljedećem protokolu:

- Uključit će se bolesnici koji nemaju kliničkih simptoma srčanog zatajenja, imaju ehokardiografski uredne veličine srčanih šupljina, očuvanu sistoličku funkciju ($EF\ LV > 50\%$); urednu dijastoličku funkciju urednu rtg snimku srca i pluća te atrioventrikulski blok III stupnja s implantiranim dvokomornim elektrostimulatorom srca s elektrodama u desnom atriju i u vršku desnog ventrikula.
- Isključit će se bolesnici s nestabilnom kliničkom slikom srčanog zatajenja i angine pectoris, atrijskim aritmijama, bolestima valvula, bolestima perikarda i pluća te anemijom.

Po primitku na Kardiološki odjel svim je bolesnicima učinjena kompletna neinvazivna kardiološka obrada (KKS, GUK, kreatinin, urea, bilirubin, AST, ALT, AP, LDH, CPK, koagulogram, ABS, elektroliti u serumu te kompletni urin), uz standardni elektrokardiogram, RTG srca i pluća, transtorakalni ECHO srca. Dijagnoza totalnog AV bloka postaviti će se na temelju nalaza elektrokardiograma (EKG).

Istraživanje je izvedeno poštujući principe Dobre kliničke prakse i Helsinške deklaracije²⁷⁰ uz odobrenje i monitoriranje bolničkog Etičkog povjerenstva i Komisije za lijekove. Bolesnici su iscrpno upoznati sa svrhom i načinom liječenja te su, nakon odluke o sudjelovanju u istraživanju, to potvrdili pismenim pristankom. Po uključanju u istraživanje svakom je bolesniku pridružen unaprijed isplaniran Protokol studije, u kojem su zabilježeni svi podaci prema Planu istraživanja tijekom bolničkog liječenja. Po otpustu s liječenja bolesniku je pridružen Protokol za praćenje ishoda liječenja, tijekom slijedećih 6 mjeseci. U Arhivu Klinike za unutarnje bolesti Kliničke bolnice "Sestre milosrdnice" pohranjena je sva medicinska dokumentacija do svibnja 2019. godine.

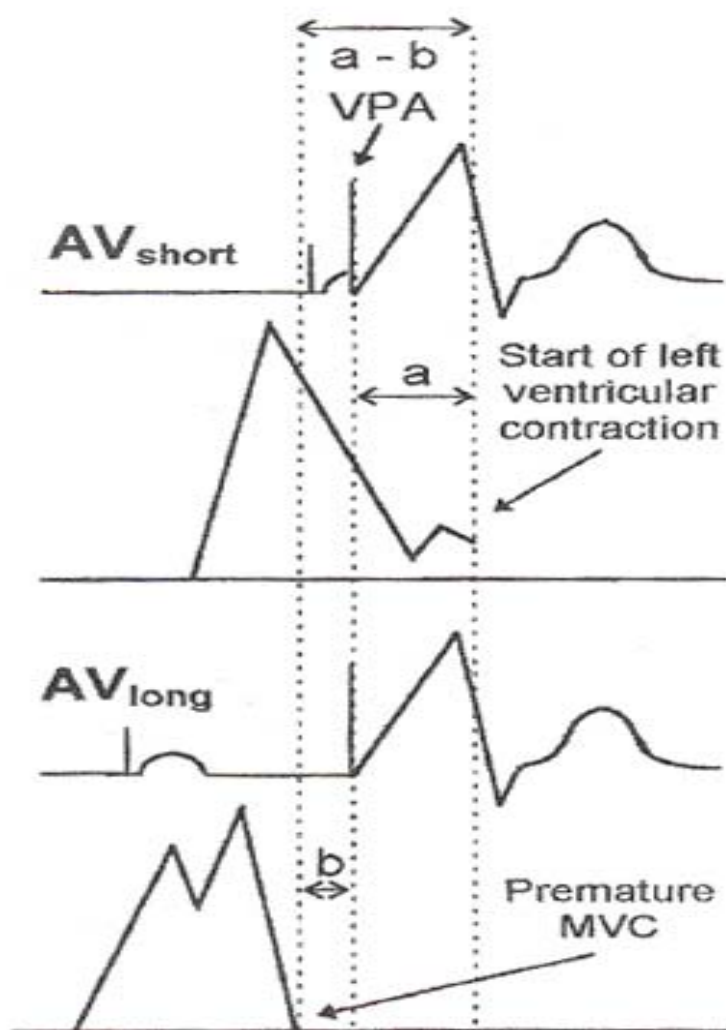
3.2. Plan istraživanja i metode

Kod bolesnika koji na temelju učinjene obrade prije implantacije (klinički pregled, EKG, rtg snimka srca i pluća ehokardiografija) zadovolje kriterije uključivanja implantiran je DDD elektrostimulator srca. Unutar deset dana od implantacije dvokomornog elektrostimulatora srca učinjen je ehokardiografski pregled. Pri tome se je Ritterovom metodom odredilo otpimalno atri-ventrikulsko kašnjenje.^{271,272} Potom je određena disinkronija između DV i LV te udarni volumen pri prosječnoj frekvenciji i nominalnom atri-ventrikulskom intervalu. Također je pri istim frekvencijama nakon programiranja bolesnika u optimalni atri-ventrikulski interval ponovljeno ispitivanje disinkronije i udarnog volumena. Nakon analize akutnih učinaka optimalnog i nominalnog atri-ventrikulskog intervala na disinkroniju između ventrikula kao i na udarni volumen, bolesnici su statističkim programom podijeljeni u dvije grupe: Grupa 1 s nominalnim te Grupa 2 s optimalnim atri-ventrikulskim intervalom. U istom ehokardiografskom pregledu određena je veličina srčanih šupljina (enddiastolički promjer-EDD te endsistolički

dijametar-ESD) te utvrđena sistolička funkcija (EF LV metodom po Simpsonu).²⁷³ Na dan ehokardiografskog pregleda izvađena je krv, a iz izvađene krvi određen je ANP i BNP. U sljedećih sedam dana učinjeno je ergometrijsko testiranje kako bi se utvrdio funkcionalni kapacitet za svakog pojedinog ispitanika iz čega je izračunat postotak od maksimalne potrošnje kisika. Nakon 6 mjeseci provedeno je kontrolno ispitivanje koje se temelji na ehokardiografskom pregledu, ergometrijskom testiranju i vađenju krvi radi određivanja ANP i BNP. Ehokardiografski je izmjerena veličina srčanih šupljina (EDD; ESD) te utvrđena sistolička funkcija lijevog ventrikula (EF LV metodom po Simpsonu); udarni volumen, te izračunata disinkronija dok se ergometrijskim testiranjem odredio funkcionalni kapacitet za svakog pojedinog ispitanika iz čega je izračunat postotak od maksimalne potrošnje kisika. Iz izvađene krvi određen je ANP i BNP.^{274,275,276}

Optimalno atriiventrikulsko kašnjenje (AV_{opt}) izračunato je Ritterovom metodom koja se temelji na formuli: $AV_{opt} = AV_{long} - (a - b)$. Postupak se sastoji od dva koraka.²⁷⁷ Najprije se programira nefiziološki kratkio atriiventrikulski interval (najčešće 70 ms) te se izmjeri vrijednost «a» što je vrijeme između ventrikulskog stimulusa i kraja «A» vala na pulsnom dopleru dijastoličkog transmitalnog protoka. Ova vrijednost označava elektromehaničko kašnjenje odnosno vrijeme od električnog stimulusa do početka sistole. U drugom koraku programira se nefiziološki dugi atrioventrikulski interval (AV_{long} - najčešće 250 ms) te se odredi vrijednost «b». Ova vrijednost označava vrijeme između kraja «A» vala na pulsnom dopleru dijastoličkog transmitalnog protoka i ventrikulskog stimulusa. Disinkronija se određuje na temelju razlike vremena koje je potrebno od električnog stimulusa do početka protoka kroz aortu, odnosno električnog stimulusa i početka protoka kroz pulmonalnu arteriju u milisekundama.^{278,279} Udarni volumen izračunavati će se prema formuli $UV = AIT \times VIT$ (UV-udarni volumen izražen u cm^3 , AIT-area izlaznog trakta izražena u cm^2 , VIT-integral krivulje brzina/vrijeme).²⁸⁰ Area izlaznog trakta dobije se prema formuli $(D/2)^2 \pi$ gdje je D dijametar izlaznog trakta dobiven iz parasternalne duge osi, neposredno ispod aortne valvule, a mjeren od septalnog endokarda do ruba prednjeg mitralnog zaliska u sredini sistole. Nakon dobivenog udarnog volumena kod svake frekvencije minutni volumen se izračunava kao umnožak udarnog volumena i frekvencije.^{281,282}

Ehokardiografska mjerenja provest će se na aparatu «ACUSON Sequoia C256» (Siemens Medical Solutions USA). Ergometrijsko testiranje bit će provedeno na aparatu «GENERAL ELECTRIC Marquette CASE P2 stress system T-2100».



Slika 3.2.-1 Ritterova metoda optimizacije AV intervala

3.2.1. Principi metoda mjerenja određivanih analita

Koncentracija BNP mjerena je u plazmi na Abbott AxSYM system analizatoru (Abbott Laboratories Diagnostic, IL, USA) pomoću test paketa istog proizvođača. Korištena je kontrolna plazma i kalibratori istoga proizvođača. Metoda određivanja BNP temelji se na MEIA (engl. microparticle enzym immunoassay) tehnici. Ukratko: uzorak se mješa s anti-BNP monoklonskim antitijelima kojima su obložene mikročestice. Dolazi do vezanja BNP (antigen) iz plazme sa spomenutim antitijelima, pa se na mikročesticama stvara kompleks antigen-antitijelo. U slijedećoj se fazi dodaje konjugat koji sadrži sekundarna monoklonska antitijela protiv BNP i enzim alkalnu fosfatazu. Naposljetku se dodaje supstrat metilumbeliferil fosfat) čiju hidrolizu katalizira alkalna fosfataza. Intenzitet fluorescencije nastalog 4-metil umbeliferona proporcionalan je koncentraciji BNP. Krv je skupljana u plastičnim epruvetama s EDTA 1,5 mg/ml. Plazma je odvojena centrifugiranjem 3500 rpm kroz 5 min, 2-8 °C i spremljena na -20 °C. Granična vrijednost (engl. cut off) bila je manja od 18.4 pg/ml.

Koncentracija ANP mjerena je imunoradiometrijskom metodom esej (SHIONORIA ANP in vitro test, CIS bio international Gif-Sur-Yvette Cedex, France). Princip testa se temelji SHIONORIA ANP kit je sendvič imunoradiometrijski esej koji koristi DNA monoklonska antitijela. Prvo antitijelo je presvučeno (engl. on the beads solid phase) dok je drugo označeno jodom ¹²⁵. ANP molekula se prikazuje u uzorku u sendviču između antitijela koje formira kompleks. Nevezana frakcija se miče tijekom ispiranja. Radioaktivni oblog je proporcionalan vrijednosti ANP-a koji se prezentira u eseju. Krv je skupljana u plastičnim epruvetama s EDTA 1,5 mg/ml. Krvni uzorak se miješa i centrifugira odmah (unutar 5 minuta) na 2500 rpm (5 min, 2-8 °C) i plazma se sprema na -20 °C. Granična vrijednost (engl. cut off) bila je manja od 43 pg/ml.

3.3. Statistička obrada

Rezultati su prikazani tablično i grafički, te je napravljena deskriptivna statistika s odgovarajućim mjerama centralne tendencije. Distribucija vrijednosti pojedinih varijabli utvrđena je Smirnov-Kolmogorovljevim testom, a u daljnjoj analizi su primijenjeni

odgovarajući parametrijski ili neparametrijski testovi. Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti između skupina upotrijebljeni su parametrijski testovi (nezavisni t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test). χ^2 testom su između ispitivanih skupina ustanovljene razlike u kvalitativnim vrijednostima. Pri analizi zavisnih varijabli (početak istraživanja – nakon 6 mjeseci) primijenjeni su zavisni t-test ili neparametrijski Wilcoxonov test. Za procjenu utjecaja kliničkih i laboratorijskih čimbenika na razinu disinkronije i udarnog volumena provedena je binarna logistička regresija. P vrijednosti ispod 0.05 smatrane su statistički značajnim. U analizi je korištena programska podrška Medcalc verzija 10.02 (www.medcalc.be).

4

REZULTATI

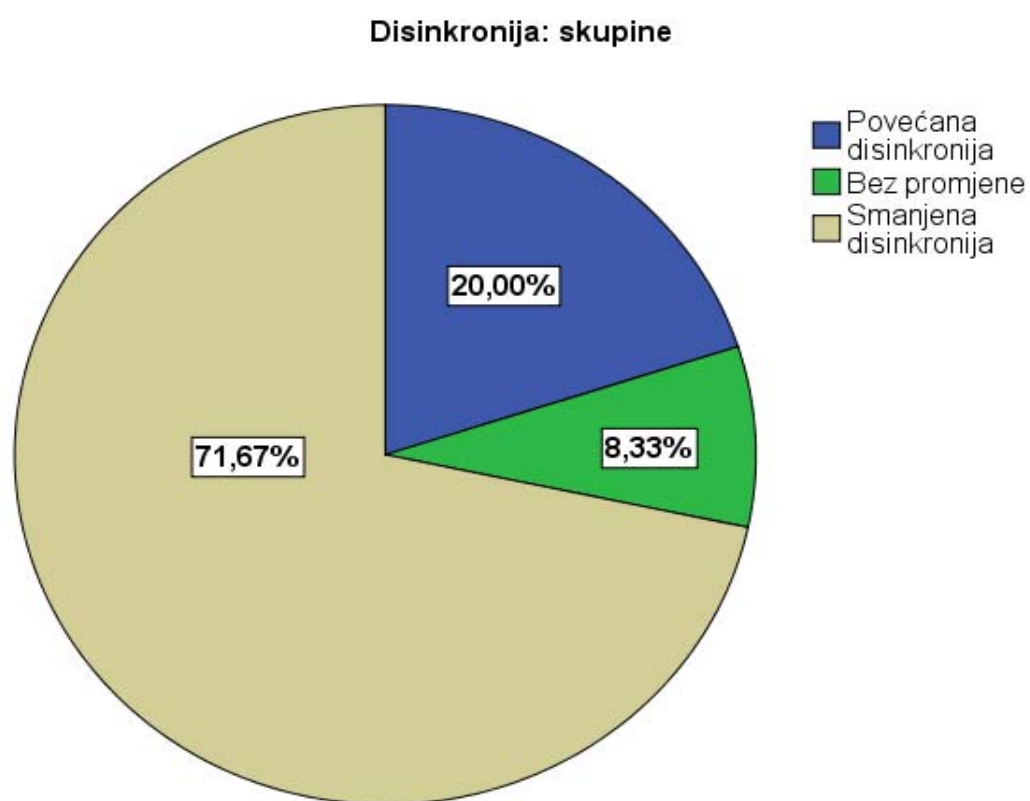
4.1. Rezultati akutnog pokusa

U akutnom pokusu, najprije je na temelju Ritterove formule izračunat optimalni AV interval. Zatim je učinjena je usporedba svih bolesnika koji su programirani u nominalni AV interval (120ms) pri čemu se odredila interventrikulska disinkronija te izračunao udarni volumen. Nakon toga su elektrostimulatori istih bolesnika programirani u optimalni AV interval nakon čega je ponovno određena interventrikulska disinkronija i udarni volumen. Dobiveni rezultati su uspoređeni te se na temelju toga može zaključiti: da je 43 bolesnika (71,7%) smanjilo disinkroniju optimizacijom AV intervala u akutnom pokusu. 5 bolesnika (8,3%) bilo je bez promjene, dok je 12 bolesnika (20 %) povećalo disinkroniju.

Tablica 4.1.1 Interventrikulska disinkronija u bolesnika s optimalnim AV intervalom

	N	%
Povećana disinkronija	12	20,0
Bez promjene	5	8,33
Smanjena disinkronija	43	71,67
Ukupno	60	100,0

Grafikon 4.1.1 - Interventrikulska disinkronija u bolesnika s optimalnim AV intervalom

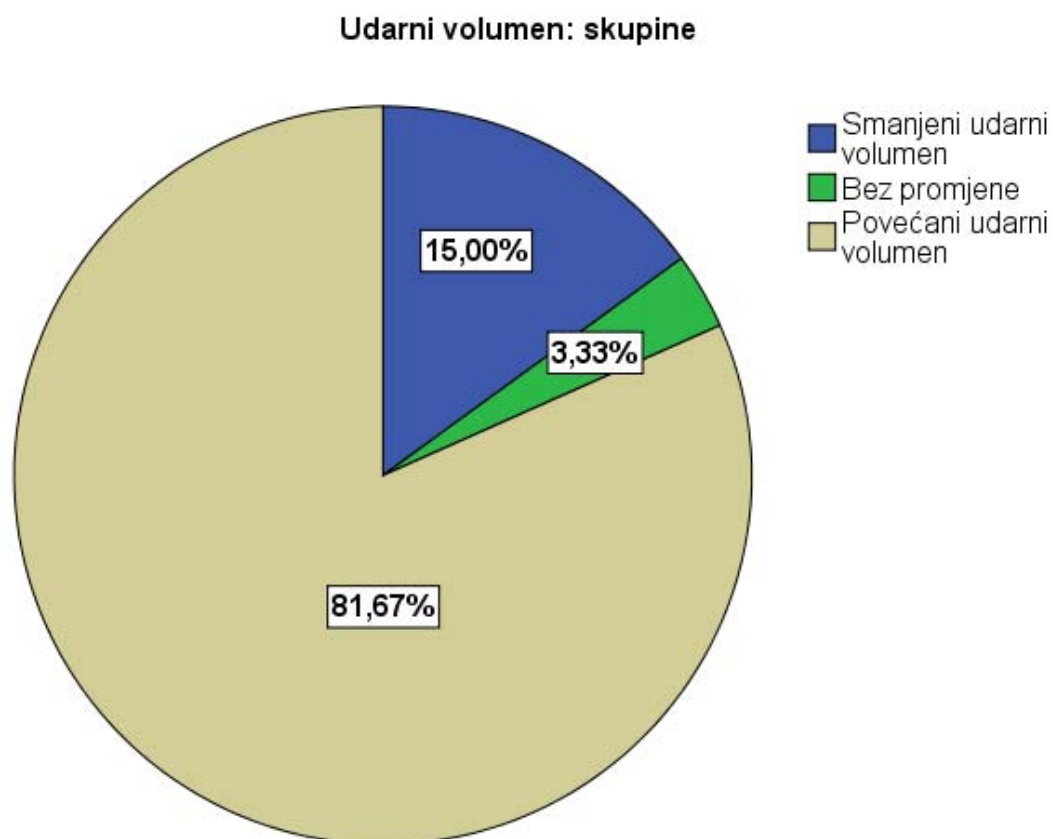


S druge strane 49 bolesnika (81,7%) povećalo je udarni volumen (UV) optimizacijom AV intervala u akutnom pokusu; 2 bolesnika (3,3%) su bila bez promjene; a 9 bolesnika (15%) je imalo manji udarni volumen.

Tablica 4.1.2 Udarni volumen u bolesnika s optimalnim AV intervalom

	N	%
Smanjeni udarni volumen	9	15,0
Bez promjene	2	3,3
Povećani udarni volumen	49	81,7
Ukupno	60	100,0

Grafikon 4.1.2 Udarni volumen u bolesnika s optimalnim AV intervalom

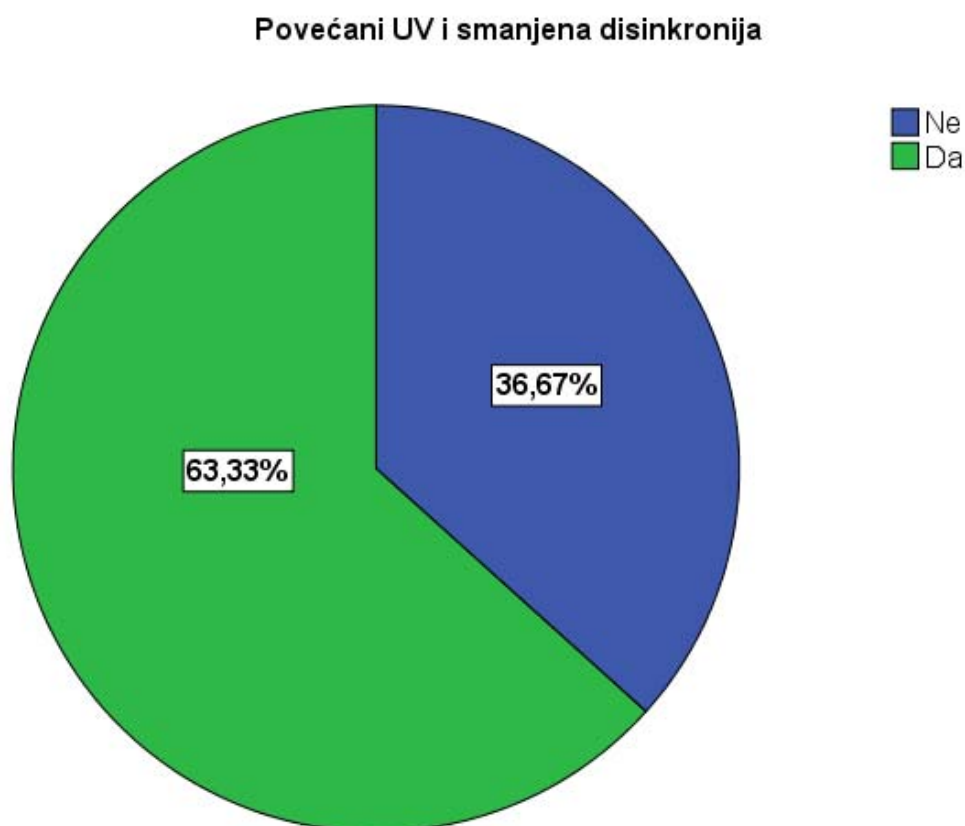


Izdvojimo li bolesnike koji su istovremeno povećali udarni volumen i smanjili interventrikulsku disinkroniju zaključujemo da je 38 bolesnika (63,3%) smanjilo disinkroniju i povećao udarni volumen optimizacijom AV intervala

Tablica 4.1.3 Smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom

Povećani UV i smanjena disinkronija		
	N	%
Ne	22	36,7
Da	38	63,3
Ukupno	60	100,0

Grafikon 4.1.3 Smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom.



S druge pak strane samo su 3 bolesnika (5%) imala suprotan učinak, tj. povećali su disinkroniju i smanjili udarni volumen optimizacijom AV intervala.

Tablica 4.1.4 Povećanje interventrikulske disinkronije i smanjenje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom

		Udarni volumen:		Ukupno
		Smanjeni udarni volumen	Povećani udarni volumen	
Povećana disinkronija	N	3	9	12
	Disinkronija	25,0%	75,0%	100,0%
	Udarni volumen:	42,9%	19,1%	22,2%
Smanjena disinkronija	N	4	38	42
	Disinkronija	9,5%	90,5%	100,0%
	Udarni volumen:	57,1%	80,9%	77,8%
Ukupno	N	7	47	54
	Disinkronija	13,0%	87,0%	100,0%
	Udarni volumen:	100,0%	100,0%	100,0%

4.1.1. Analiza bazalnih parametara

U slijedećem smo koraku učinili analizu kvantitativnih i kvalitativnih parametara u smislu njihova utjecaja na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena. Na temelju dobivenih rezultata zaključujemo da ispitanici sa *smanjenom disinkronijom imaju značajno veći BMI* ($p=0,031$) dok ostali kvantitativni parametri (dob, EDD, ESD, EF, max O2) analizirani nezavisnim T testom nemaju statističku značajnost u smanjenju disinkronije u akutnom pokusu.

Tablica 4.2.1 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na interventrikulsku disinkroniju.

	Disinkronija: skupine	N	Aritmetička sredina	SD	p
DOB	Povećana disinkronija	12	70,25	6,09	0,316
	Smanjena disinkronija	43	66,26	13,20	
BMI	Povećana disinkronija	12	27,07	2,37	0,031
	Smanjena disinkronija	43	28,92	2,59	
EFLV	Povećana disinkronija	12	58,00	6,52	0,634
	Smanjena disinkronija	43	57,05	5,97	
EDD	Povećana disinkronija	12	51,75	5,31	0,235
	Smanjena disinkronija	43	49,86	4,68	
ESD	Povećana disinkronija	12	36,83	6,19	0,998
	Smanjena disinkronija	43	36,84	5,09	
maxO2	Povećana disinkronija	12	66,88	9,42	0,721
	Smanjena disinkronija	43	68,21	11,75	

Učinjenom analizom nezevisnim t testom zaključili smo da ne postoji statistička povezanost kvantitativnih parametara i povećanja udarnog volumena u akutnom pokusu.

Tablica 4.2.2 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na udarni volumen

	Udarni volumen: skupine	N	Aritmetička sredina	SD	p
DOB	Smanjeni udarni volumen	9	70,67	7,65	0,466
	Povećani udarni volumen	49	67,43	12,75	
BMI	Smanjeni udarni volumen	9	28,87	2,41	0,642
	Povećani udarni volumen	49	28,42	2,67	
EFLV	Smanjeni udarni volumen	9	56,44	5,98	0,541
	Povećani udarni volumen	49	57,78	5,95	
EDD	Smanjeni udarni volumen	9	51,56	4,39	0,259
	Povećani udarni volumen	49	49,55	4,92	
ESD	Smanjeni udarni volumen	9	35,89	7,52	0,845
	Povećani udarni volumen	49	36,29	5,19	
maxO2	Smanjeni udarni volumen	9	70,36	10,32	0,516
	Povećani udarni volumen	49	67,71	11,35	

Također ne postoji statistička povezanost kvantitativnih parametara u istovremenom smanjenju disinkronije i povećanju udarnog volumena u akutnom pokusu.

Tablica 4.2.3 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na udarni volumen i interventrikulsku disonroniju

	Povećani UV i smanjena disinkronija	N	Aritmetička sredina	SD	p
DOB	Ne	22	70,45	7,59	0,174
	Da	38	66,05	13,79	
BMI	Ne	22	27,74	2,69	0,144
	Da	38	28,80	2,66	
EFLV	Ne	22	57,09	6,01	0,853
	Da	38	57,39	6,11	
EDD	Ne	22	50,91	4,89	0,294
	Da	38	49,53	4,86	
ESD	Ne	22	36,09	6,46	0,697
	Da	38	36,68	5,15	
maxO2	Ne	22	68,34	10,25	0,991
	Da	38	68,31	12,02	

Analizom kvalitativnih parametara (spol, HA, DM, HLP) i proučavanjem njihove povezanosti sa smanjenjem interventrikulske disinkronije i povećanjem udarnog volumena, zaključili smo da ne postoji statistički značajne povezanosti.

Tablica 4.2.4. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Disinkronija:	Povećana disinkronija	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Smanjena disinkronija	N	30	13	43
		%	69,8%	30,2%	100,0%
Ukupno		N	40	15	55
		%	72,7%	27,3%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,351					

Tablica 4.2.5. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija:	Povećana disinkronija	N	3	9	12
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Smanjena disinkronija	N	9	34	43
		%	20,9%	79,1%	100,0%
Ukupno		N	12	43	55
		%	21,8%	78,2%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,763					

Tablica 4.2.6. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.

			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija:	Povećana disinkronija	N	8	4	12
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Smanjena disinkronija	N	27	16	43
		%	62,8%	37,2%	100,0%
Ukupno		N	35	20	55
		%	63,6%	36,4%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,805					

Tablica 4.2.7. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija:	Povećana disinkronija	N	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Smanjena disinkronija	N	38	5	43
		%	88,4%	11,6%	100,0%
Ukupno		N	48	7	55
		%	87,3%	12,7%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,643					

Tablica 4.2.8. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na udarni volumen

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Udarni volumen: skupine	Smanjeni udarni volumen	N	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Povećani udarni volumen	N	35	14	49
		%	71,4%	28,6%	100,0%
Ukupno		N	41	17	58
		%	70,7%	29,3%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,773					

Tablica 4.2.9. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na udarni volumen.

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: skupine	Smanjeni udarni volumen	N	3	6	9
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	Povećani udarni volumen	N	11	38	49
		%	22,4%	77,6%	100,0%
Ukupno		N	14	44	58
		%	24,1%	75,9%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,483					

Tablica 4.2.10. Analiza utjecaja šećerne bolesti(DM) i hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na udarni volumen.

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: skupine	Smanjeni udarni volumen	N	8	1	9
		%	88,9%	11,1%	100,0%
	Povećani udarni volumen	N	43	6	49
		%	87,8%	12,2%	100,0%
Ukupno		N	51	7	58
		%	87,9%	12,1%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,924					
			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: skupine	Smanjeni udarni volumen	N	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Povećani udarni volumen	N	32	17	49
		%	65,3%	34,7%	100,0%
Ukupno		N	38	20	58
		%	65,5%	34,5%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,937					

Tablica 4.2.11 Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Povećani UV i smanjena disinkronija	Ne	N	16	6	22
		%	72,7%	27,3%	100,0%
	Da	N	26	12	38
		%	68,4%	31,6%	100,0%
Ukupno		N	42	18	60
		%	70,0%	30,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,726					

Tablica 4.2.12. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Povećani UV i smanjena disinkronija	Ne	N	6	16	22
		%	27,3%	72,7%	100,0%
	Da	N	9	29	38
		%	23,7%	76,3%	100,0%
Ukupno		N	15	45	60
		%	25,0%	75,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,757					

Tablica 4.2.13. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.

			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Povećani UV i smanjena disinkronija	Ne	N	13	9	22
		%	59,1%	40,9%	100,0%
	Da	N	26	12	38
		%	68,4%	31,6%	100,0%
Ukupno		N	39	21	60
		%	65,0%	35,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,465					

Tablica 4.2.14. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Povećani UV i smanjena disinkronija	Ne	N	19	3	22
		%	86,4%	13,6%	100,0%
	Da	N	34	4	38
		%	89,5%	10,5%	100,0%
Ukupno		N	53	7	60
		%	88,3%	11,7%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,718					

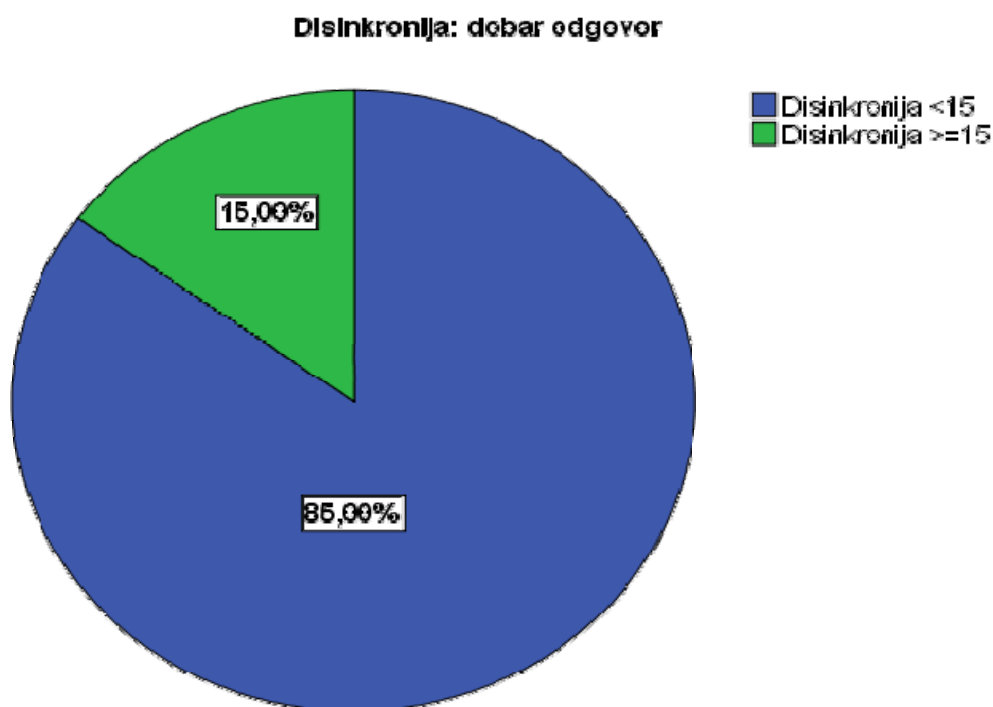
4.1.2. Analiza vrlo dobrog odgovora na optimizaciju

Izdvojimo li bolesnike koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV (smanjenje disinkronije za 10%) zaključujemo da samo 9 bolesnika (15%) smanjuje disinkroniju za više od 10%.

Tablica 4.3.1. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala- smanjenje disinkronije za više od 10%.

Disinkronija: dobar odgovor		
	N	%
Disinkronija <10	51	85,0
Disinkronija ≥10	9	15,0
Ukupno	60	100,0

Grafikon 4.3.1. Smanjenje interventrikulske disinkronije za više od 10% u bolesnika s optimalnim AV intervalom.

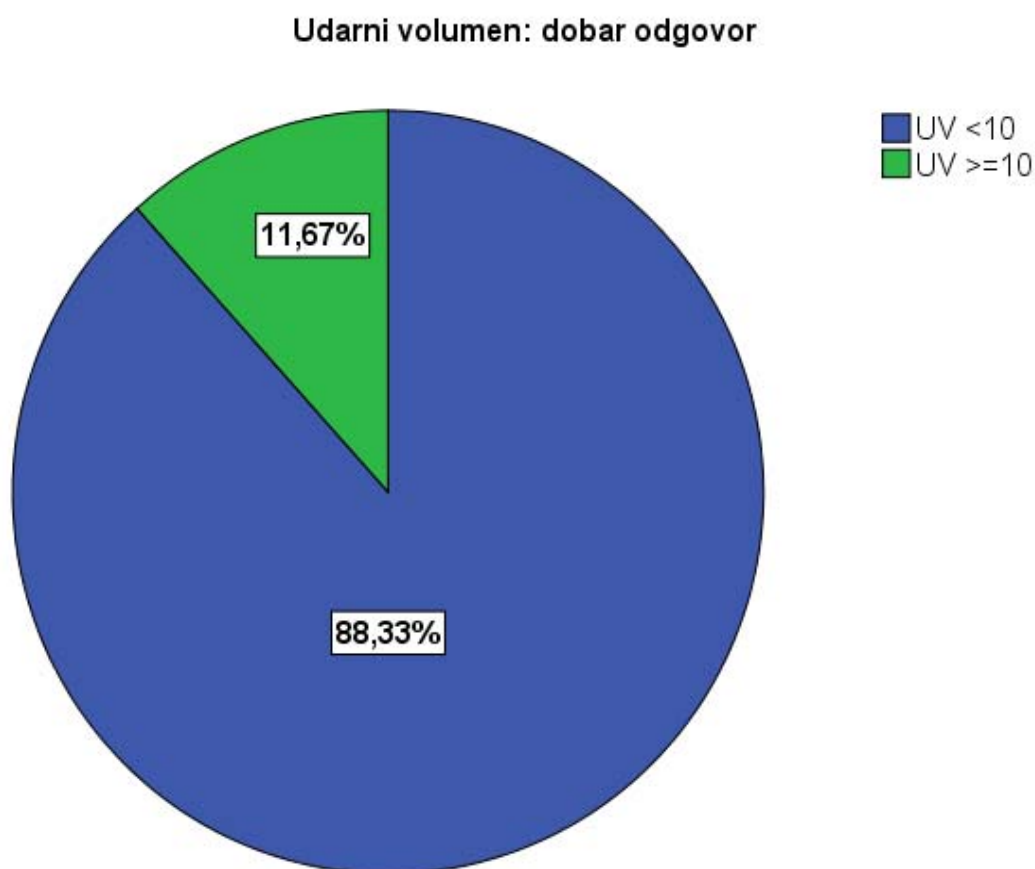


S druge strane samo 7 bolesnika (11,6%) ima jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala u smislu povećanog UV (>10%)

Tablica 4.3.2. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala povećanjem udarnog volumena za 10%.

Udarni volumen: dobar odgovor		
	N	%
UV <10	53	88,3
UV ≥10	7	11,7
Ukupno	60	100,0

Grafikon 4.3.2. Povećanje udarnog volumena za više od 10% u bolesnika s optimalnim AV intervalom.



I na kraju važno je istaknuti da samo 2 bolesnika (3,3 %) imaju jako dobar odgovor u smislu smanjenja disinkronije (>10%) i povećanja udarnog volumena (>10%) na optimizaciju

Tablica 4.3.3. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala povećanje udarnog volumena za više od 10% i smanjenje interventrikulske disinkronije za manje od 10%.

		Udarni volumen: dobar odgovor		Ukupno
		UV <10	UV ≥10	
Disinkronija <15	N	46	5	51
	Disinkronija: dobar odgovor	90,2%	9,8%	100,0%
Disinkronija ≥15	N	7	2	9
	Disinkronija: dobar odgovor	77,8%	22,2%	100,0%
Ukupno	N	53	7	60
	Disinkronija: dobar odgovor	88,3%	11,7%	100,0%

Analizom bazalnih parametara kod bolesnika s jako dobrim odgovorom zaključili smo slijedeće: *Bolesnici sa značajnim smanjenjem disinkronije (> 10%) statistički su značajno mlađi ($p=0,046$) i imaju veći postotak od maksimalne potrošnje kisika (0,039)*

Tablica 4.3.4. Analiza bazalnih parametara u bolesnika koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala u smislu smanjenja interventrikulske disinkronije.

	Disinkronija: skupine	N	Aritmetička sredina	SD	P
DOB	Disinkronija <15	51	68,96	10,87	0,046
	Disinkronija ≥15	9	60,33	15,98	
BMI	Disinkronija <15	51	28,21	2,75	0,161
	Disinkronija ≥15	9	29,58	2,09	
EFLV	Disinkronija <15	51	57,04	5,99	0,46
	Disinkronija ≥15	9	58,67	6,36	
EDD	Disinkronija <15	51	50,02	4,81	0,959
	Disinkronija ≥15	9	50,11	5,56	
ESD	Disinkronija <15	51	36,61	5,73	0,647
	Disinkronija ≥15	9	35,67	5,12	
maxO2	Disinkronija <15	51	67,06	10,38	0,039
	Disinkronija ≥15	9	75,45	14,27	

S druge strane bolesnici kod kojih je postignuto značajno povećanje udarnog volumena (>10%) statistički su značajno mlađi ($p=0,022$).

Tablica 4.3.5. Analiza bazalnih parametara u bolesnika koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala u smislu povećanja udarnog volumena za više od 10%

	Udarni volumen: skupine	N	Aritmetička sredina	SD	P
DOB	UV <10	53	68,94	9,34	0,022
	UV ≥10	7	58,00	23,25	
BMI	UV <10	53	28,42	2,62	0,981
	UV ≥10	7	28,39	3,45	
EFLV	UV <10	53	57,30	5,96	0,948
	UV ≥10	7	57,14	6,99	
EDD	UV <10	53	49,92	5,05	0,638
	UV ≥10	7	50,86	3,44	
ESD	UV <10	53	36,42	5,74	0,847
	UV ≥10	7	36,86	4,98	
maxO2	UV <10	53	68,14	11,50	0,728
	UV ≥10	7	69,73	10,50	

Analiza kvalitativnih parametara (spol, HA, HLP, DM) χ^2 kvadrat testom nije pokazala statističke značajnosti u značajnom smanjenju disinkronije (>10%) kao ni značajnom povećanju udarnog volumena (>10%) u akutnom pokusu.

Tablica 4.3.6. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Disinkronija: dobar odgovor	Disinkronija <15	N	37	14	51
		%	72,5%	27,5%	100,0%
	Disinkronija >=15	N	5	4	9
		%	55,6%	44,4%	100,0%
Ukupno		N	42	18	60
		%	70,0%	30,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,305					

Tablica 4.3.7. Analiza utjecaja hipertenzije χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija: dobar odgovor	Disinkronija <15	N	14	37	51
		%	27,5%	72,5%	100,0%
	Disinkronija >=15	N	1	8	9
		%	11,1%	88,9%	100,0%
Ukupno		N	15	45	60
		%	25,0%	75,0%	100,0%
χ ² kvadrat test: P=0,297					

Tablica 4.3.8. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).

			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija: dobar odgovor	Disinkronija <15	N	34	17	51
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Disinkronija >=15	N	5	4	9
		%	55,6%	44,4%	100,0%
Ukupno		N	39	21	60
		%	65,0%	35,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,519					

Tablica 4.3.9. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Disinkronija: dobar odgovor	Disinkronija <15	N	46	5	51
		%	90,2%	9,8%	100,0%
	Disinkronija >=15	N	7	2	9
		%	77,8%	22,2%	100,0%
Ukupno		N	53	7	60
		%	88,3%	11,7%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,285					

Tablica 4.3.10. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje udarnog volumena (UV) (>10%).

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Udarni volumen: dobar odgovor	UV <10	N	38	15	53
		%	71,7%	28,3%	100,0%
	UV >=10	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Ukupno		N	42	18	60
		%	70,0%	30,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,430					

Tablica 4.3.11. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje UV.

porcentaje 57:

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: dobar odgovor	UV <10	N	12	41	53
		%	22,6%	77,4%	100,0%
	UV >=10	N	3	4	7
		%	42,9%	57,1%	100,0%
Ukupno		N	15	45	60
		%	25,0%	75,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,246					

Tablica 4.3.12. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje udarnog volumena (UV).

			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: dobar odgovor	UV <10	N	35	18	53
		%	66,0%	34,0%	100,0%
	UV >=10	N	4	3	7
		%	57,1%	42,9%	100,0%
Ukupno		N	39	21	60
		%	65,0%	35,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,643					

Tablica 4.3.13. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje UV.

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Udarni volumen: dobar odgovor	UV <10	N	46	7	53
		%	86,8%	13,2%	100,0%
	UV >=10	N	7	0	7
		%	100,0%	,0%	100,0%
Ukupno		N	53	7	60
		%	88,3%	11,7%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,306					

4.2. Rezultati kroničnog pokusa

Nakon detaljnje analize rezultata akutnog pokusa randomizacijom smo podijeli bolesnike u dvije skupine: skupina 1 koju čine bolesnici s ES srca programiranim u nominalni AV interval (120 ms) te skupinu 2 u koju su uključeni bolesnici koji imaju ES srca programirane u optimalni AV interval.

Statističkom analizom kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom nismo našli statistički značajnih razlika u kvantitativnim parametrima između dvije skupine na početku testa.

Tablica 4.4.1. Analiza razlika kvantitativnih parametara između dvije grupe na početku praćenja.

	Randomizirana skupina	N	Aritmetička sredina	SD	p
DOB	Optimalni	30	65,63	14,75	0,192
	Nominalni	30	69,70	8,22	
BMI	Optimalni	30	28,25	2,48	0,654
	Nominalni	30	28,57	2,93	
EFLV	Optimalni	30	56,90	5,93	0,626
	Nominalni	30	57,67	6,19	
EDD	Optimalni	30	49,90	4,29	0,834
	Nominalni	30	50,17	5,47	
ESD	Optimalni	30	36,73	5,30	0,716
	Nominalni	30	36,20	6,00	
maxO2	Optimalni	30	68,93	11,92	0,682
	Nominalni	30	67,72	10,84	
ANP_0	Optimalni	30	27,79	22,03	0,607
	Nominalni	29	30,29	14,13	
BNP_0	Optimalni	30	32,60	22,19	0,528
	Nominalni	29	35,96	18,02	
Disinkronija	Optimalni	30	28,47	19,59	0,622
	Nominalni	30	30,67	14,44	
UV	Optimalni	30	60,93	9,63	0,052
	Nominalni	30	55,97	9,73	

Isto tako statističkom analizom kvalitativnih parametara (spol, HA, HLP, DM) χ^2 kvadrat testom nismo našli statistički značajnih razlika u kvalitativnim parametrima između dvije skupine na početku testa.

Tablica 4.4.2. Analiza razlika kvalitativnih parametara (spol) između dvije grupe na početku praćenja

			Spol		Ukupno
			Muški	Ženski	
Randomizirana skupina	Optimalni	N	21	9	30
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	Nominalni	N	21	9	30
		%	70,0%	30,0%	100,0%
Ukupno		N	42	18	60
		%	70,0%	30,0%	100,0%
χ2 kvadrat test: P=1,000					

Tablica 4.4.3. Analiza razlika kvalitativnih parametara (hipertenzija) između dvije grupe na početku praćenja

			HA		Ukupno
			Ne	Da	
Randomizirana skupina	Optimalni	N	6	24	30
		%	20,0%	80,0%	100,0%
	Nominalni	N	9	21	30
		%	30,0%	70,0%	100,0%
Ukupno		N	15	45	60
		%	25,0%	75,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,371					

Tablica 4.4.4. Analiza razlika kvalitativnih parametara (šećerna bolest i hiperlipidemija) između dvije grupe na početku praćenja

			DM		Ukupno
			Ne	Da	
Randomizirana skupina	Optimalni	N	27	3	30
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	Nominalni	N	26	4	30
		%	86,7%	13,3%	100,0%
Ukupno		N	53	7	60
		%	88,3%	11,7%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,688					
			HLP		Ukupno
			Ne	Da	
Randomizirana skupina	Optimalni	N	22	8	30
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	Nominalni	N	17	13	30
		%	56,7%	43,3%	100,0%
Ukupno		N	39	21	60
		%	65,0%	35,0%	100,0%
χ^2 kvadrat test: P=0,176					

Na kraju promatranog razdoblja (nakon 6 mjeseci) usporedba kvantitativnih i kvalitativnih parametara između dvije grupe s različito programiranim AV intervalom pokazala je čitav niz statistički značajnih razlika.

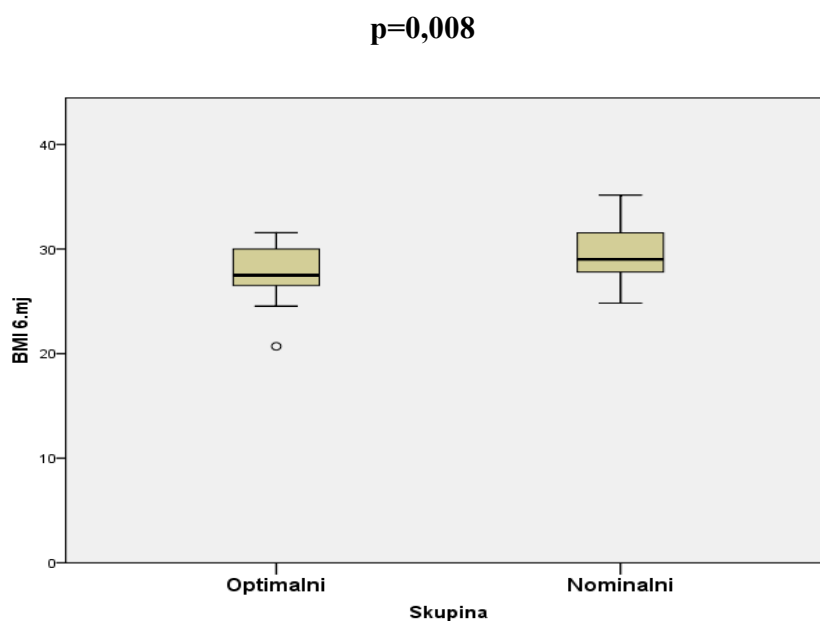
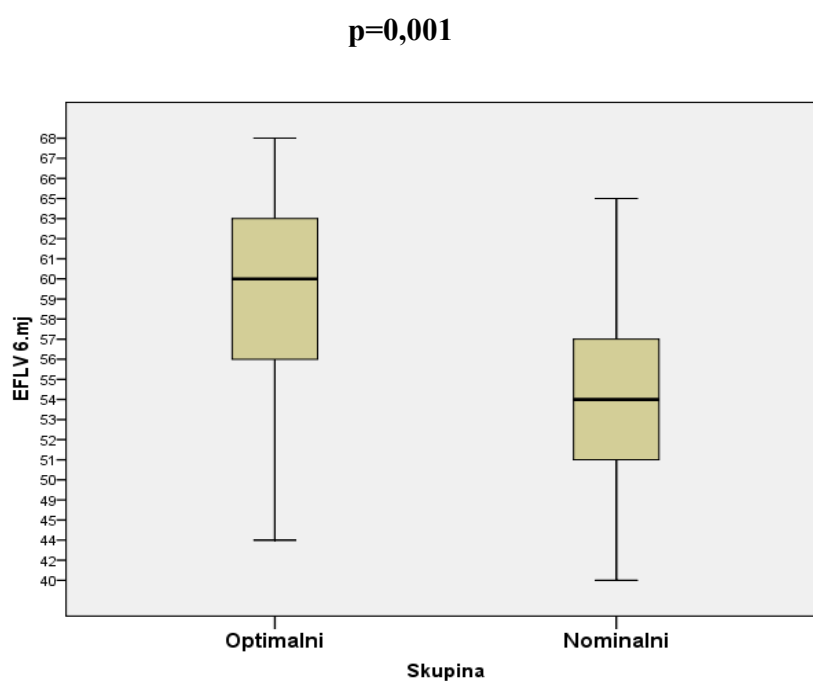
Analiza kvalitativnih parametara nezavisnim T testom na kraju promatranog razdoblja pokazala je da su bolesnici u optimalnoj skupini:

mršaviji ($p=0,008$); imaju veću ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula ($p=0,001$); imaju veći UV ($p<0,001$); imaju veći postotak od max potrošnje kisika, odnosno bolji funkcionalni kapacitet ($p=0,002$); imaju manji enddiastolički dijametar ($p=0,024$); te na kraju imaju manji ANP ($p=0,022$).

Interventrikulska disinkronija ($p=0,084$); endsistolički dijametar ($p=0,122$) i BNP ($0,074$) ne pokazuju statistički značajne razlike između dvije grupe na kraju promatranog razdoblja.

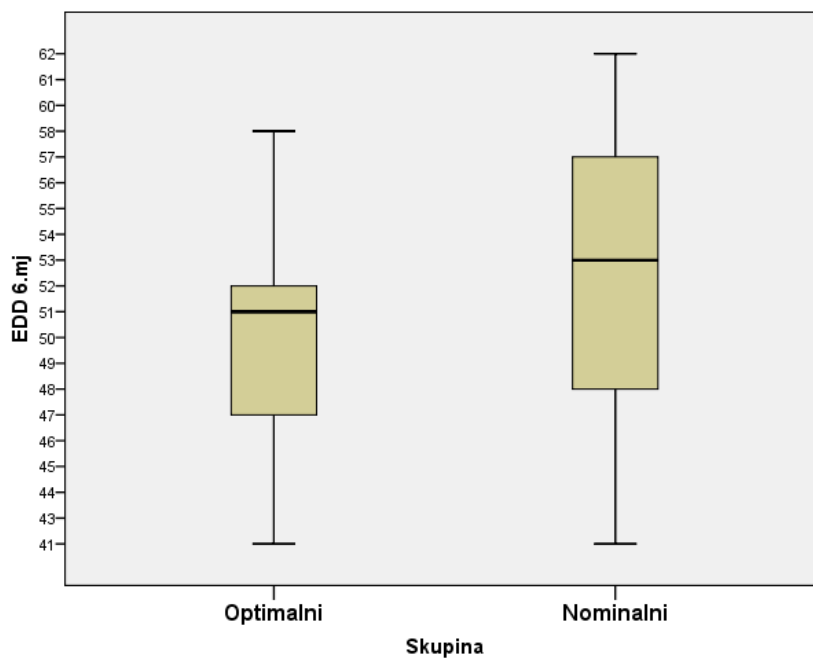
Tablica 4.4.5. Analiza razlika kvantitativnih parametara između dvije grupe na kraju ispitivanja.

	Randomizirana skupina	N	Aritmetička sredina	SD	P
BMI_6MJ	Optimalni	30	27,72	2,33	0,008
	Nominalni	27	29,61	2,81	
EFLV_6MJ	Optimalni	29	59,10	5,59	0,001
	Nominalni	29	53,83	5,79	
EDD_6MJ	Optimalni	30	49,67	4,30	0,024
	Nominalni	29	52,62	5,46	
ESD_6MJ	Optimalni	30	35,77	4,97	0,122
	Nominalni	29	37,97	5,76	
maxO2_6MJ	Optimalni	30	72,36	12,21	0,002
	Nominalni	29	62,87	10,61	
disinkronija_6MJ	Optimalni	30	26,00	17,41	0,084
	Nominalni	30	33,20	14,15	
UV_6MJ	Optimalni	30	64,70	9,28	<0,001
	Nominalni	29	52,69	7,89	
ANP_6	Optimalni	30	23,59	20,37	0,022
	Nominalni	29	34,71	15,44	
BNP_6	Optimalni	30	31,49	26,17	0,074
	Nominalni	29	42,83	21,34	

Grafikon 4.4.1. Razlika BMI između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.*Grafikon 4.4.2. Razlika EF LV između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.*

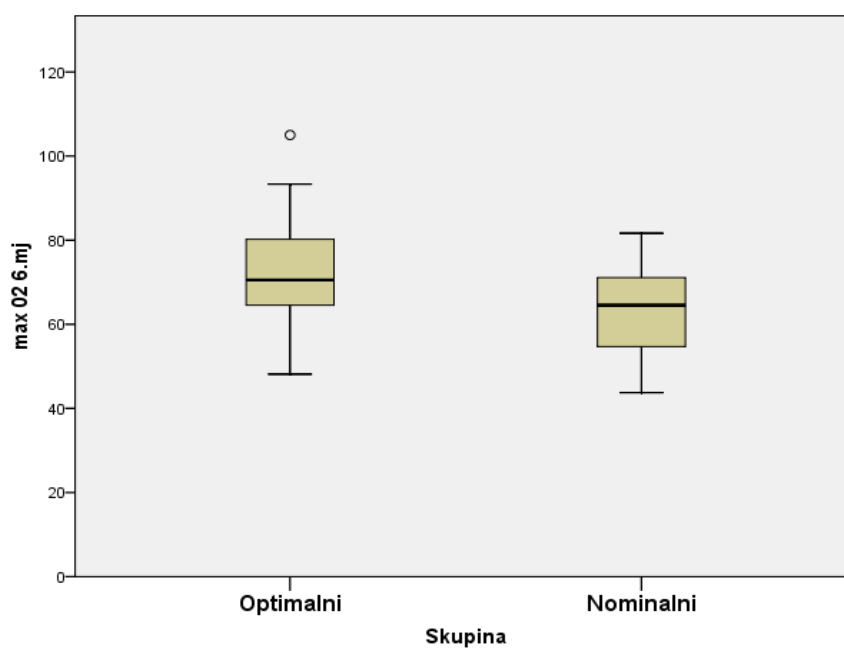
Grafikon 4.4.3. Razlika EDD između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.

$p=0,024$

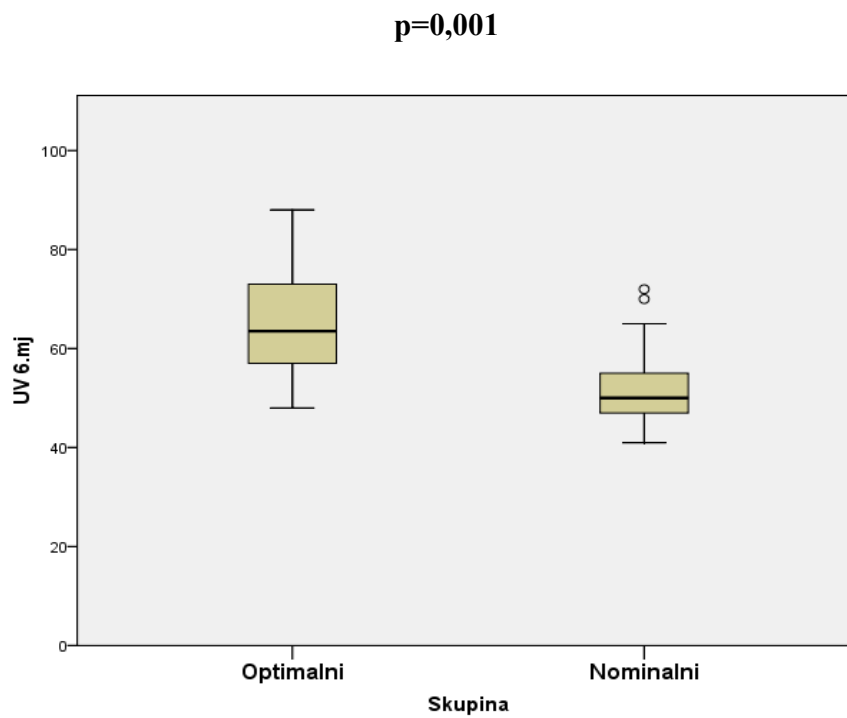


Grafikon 4.4.4. Razlika u maksimalnoj potrošnji kisika između grupe optimaln i nominalni na kraju ispitivanja.

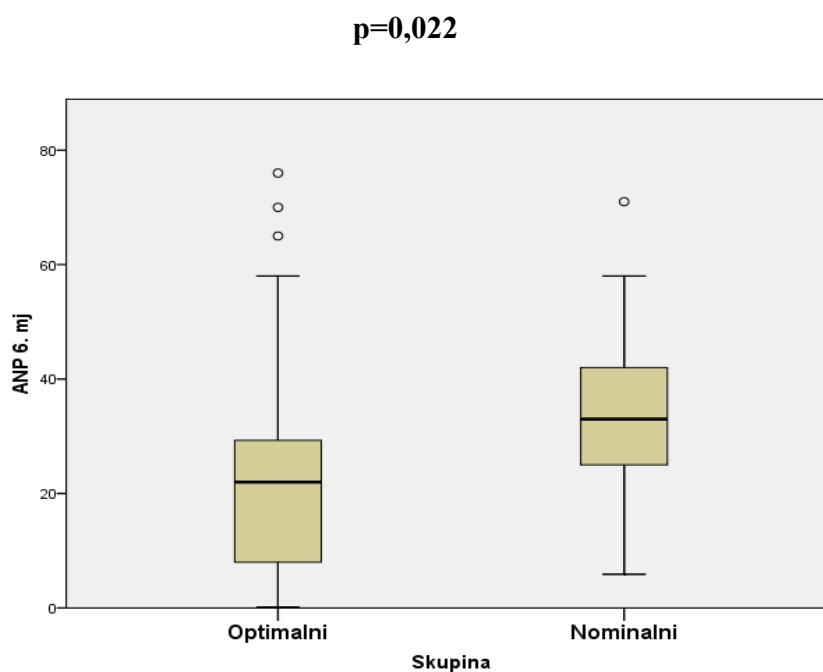
$p=0,002$



Grafikon 4.4.5. Razlika u udarnom volumenu između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.

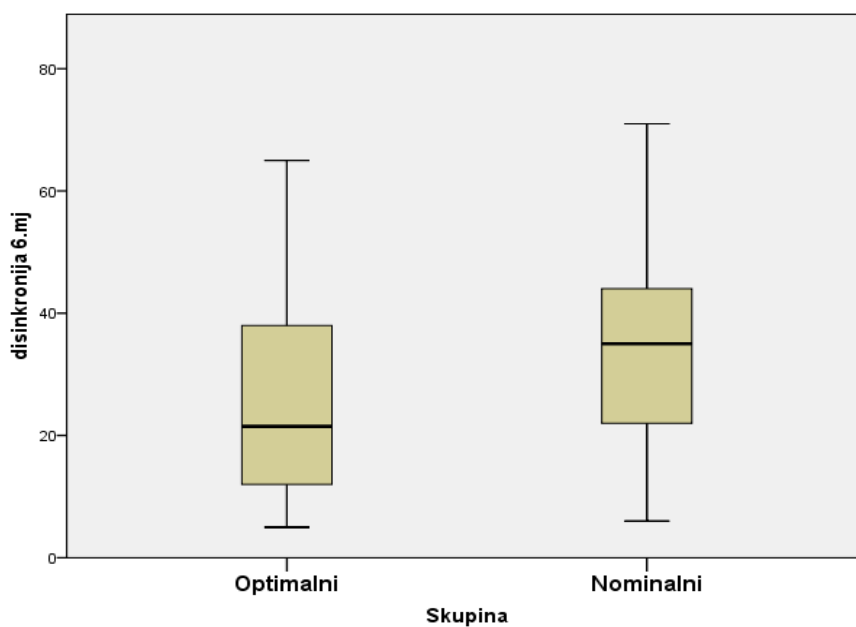


Grafikon 4.4.6. Razlika ANP između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.



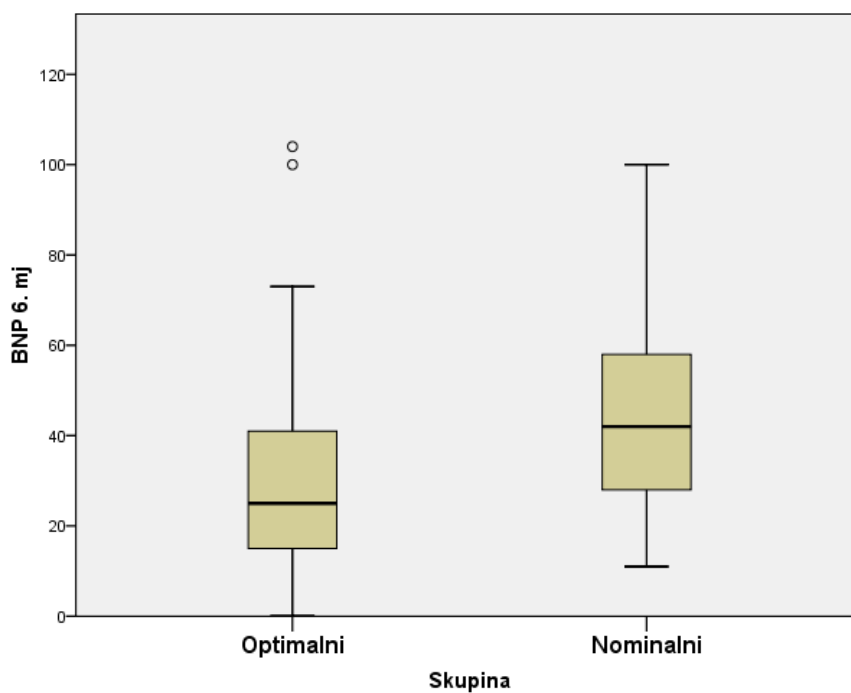
Grafikon 4.4.7. Razlika u interventrikulskoj disinkroniji između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.

$p=0,084$



Grafikon 4.4.8. Razlika BNP između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.

$p=0,074$



Osim prikazanog, svaku smo grupu usporedili na početku i kraju promatranog razdoblja. U skupini 1 odnosno u skupini gdje su bolesnici programirani u nominalni AV interval zavisni *T test* pokazao je niz statistički značajnih razlika kvantitativnih parametara. Bolesnici ostavljeni u nominalnom AV intervalu nakon 6 mjeseci su statistički značajno: *deblji* ($p<0,018$); *imaju manju EF LV* ($p<0,001$); *imaju veći EDD* ($p<0,001$); *imaju veći ESD* ($p<0,001$); *imaju manji % od max O2* ($p<0,001$); *imaju veći ANP* ($p=0,001$) te *imaju veći BNP* ($p<0,001$).

Disinkronija ($p=0,495$); UV (0,156) ne pokazuju statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja u odnosu na početak. Rezultati su tablično prikazani u tablici:

Tablica 4.4.6. Analiza razlika kvantitativnih parametara u skupini nominalni na kraju ispitivanja u odnosu na početak.

	N	Aritmetička sredina	SD	P
BMI	30	28,85	2,40	0,018
BMI_6MJ	30	29,61	2,81	
EFLV	29	58,00	6,02	<0,001
EFLV_6MJ	29	53,83	5,79	
EDD	30	49,97	5,45	<0,001
EDD_6MJ	30	52,62	5,46	
ESD	30	35,86	5,80	<0,001
ESD_6MJ	30	37,97	5,76	
maxO2	30	67,01	10,31	<0,001
maxO2_6MJ	30	62,87	10,61	
Disinkronija_0	30	30,67	14,44	0,495
disinkronija_6MJ	30	33,20	14,15	
UV_0	30	55,97	9,73	0,156
UV_6MJ	30	52,69	7,89	
ANP_0	30	30,29	14,13	0,001
ANP_6	30	34,71	15,44	
BNP_0	30	35,96	18,02	<0,001
BNP_6	30	42,83	21,34	

S druge strane bolesnici programirani i promatrani u optimalnom AV intervalu, nakon 6 mjeseci su statistički značajno:

mršaviji ($p < 0,001$); imaju veću EF LV ($p < 0,001$); imaju manji ESD ($p = 0,037$); imaju veći % od max O2 ($p < 0,001$); imaju manji ANP ($p = 0,003$).

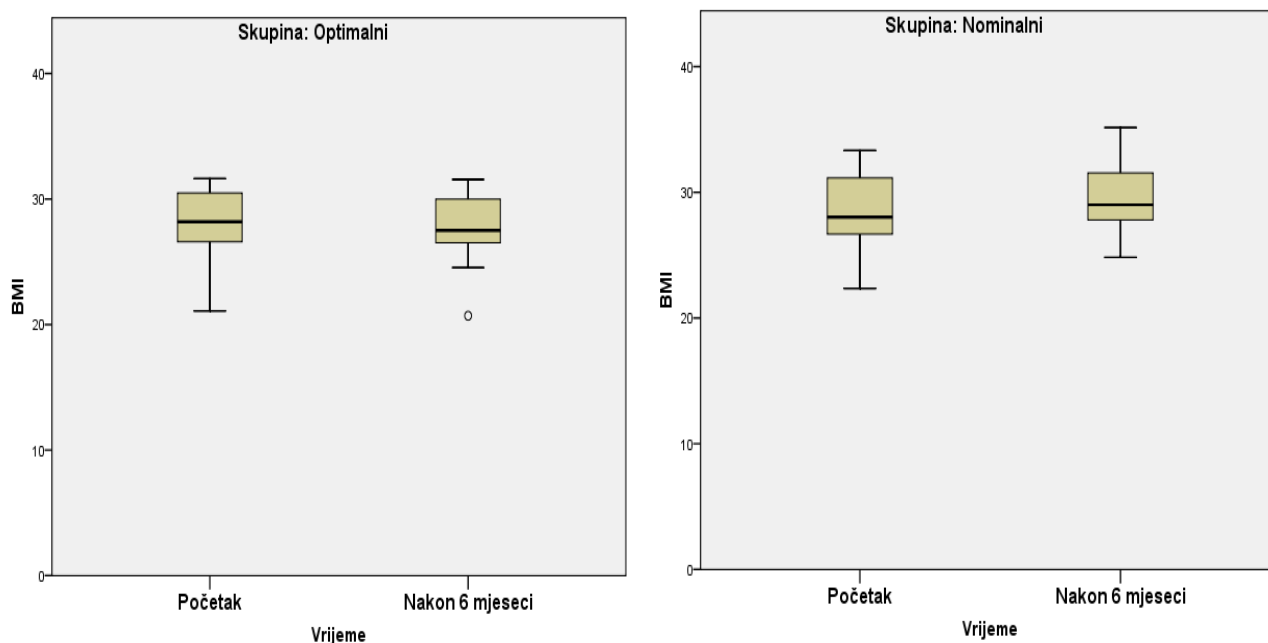
Disinkronija ($p = 0,607$); UV ($0,128$); EDD ($p = 0,559$); BNP ($0,472$) ne pokazuju statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja u odnosu na početak.

Tablica 4.4.7. Analiza razlika kvantitativnih parametara u skupini optimalni na kraju ispitivanja u odnosu na početak.

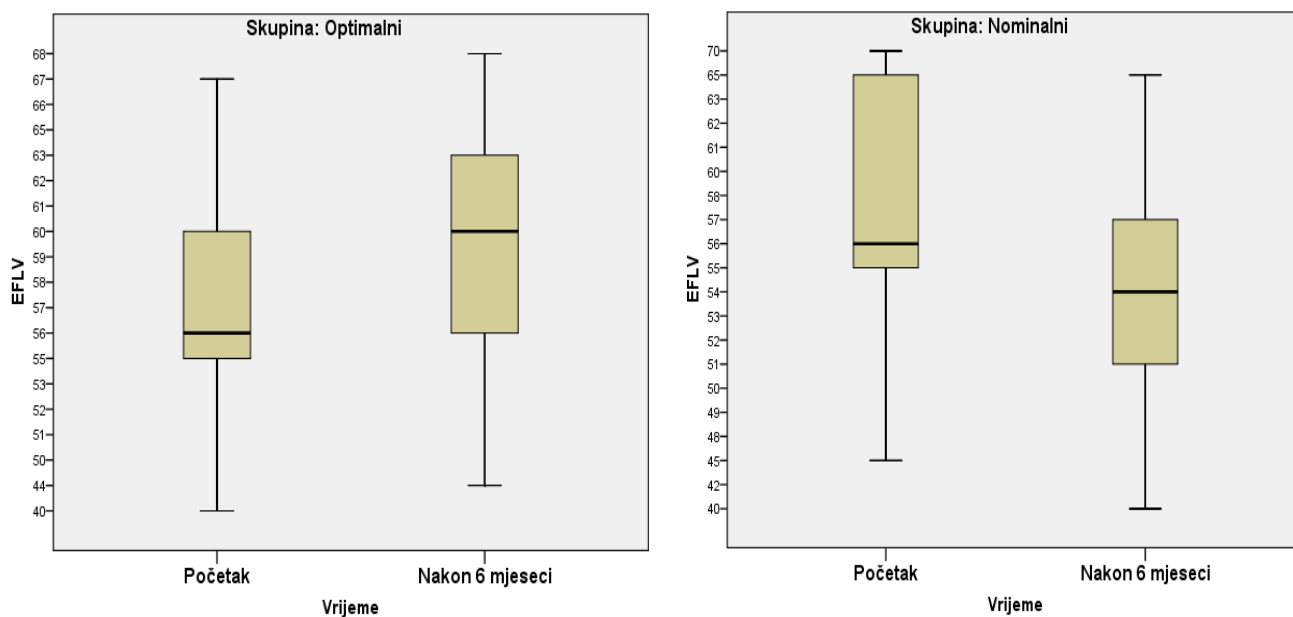
	N	Aritmetička sredina	SD	P
BMI	30	28,25	2,48	<0,001
BMI_6MJ	30	27,72	2,33	
EFLV	29	56,97	6,02	<0,001
EFLV_6MJ	29	59,10	5,59	
EDD	30	49,90	4,29	0,559
EDD_6MJ	30	49,67	4,30	
ESD	30	36,73	5,30	0,037
ESD_6MJ	30	35,77	4,97	
maxO2	30	68,93	11,92	<0,001
maxO2_6MJ	30	72,36	12,21	
Disinkronija_0	30	28,47	19,59	0,607
disinkronija_6MJ	30	26,00	17,41	
UV_0	30	60,93	9,63	0,128
UV_6MJ	30	64,70	9,28	
ANP_0	30	27,79	22,03	0,003
ANP_6	30	23,59	20,37	
BNP_0	30	32,60	22,19	0,472
BNP_6	30	31,49	26,17	

Opisane rezultate još jednom vrlo zorno pokazuje i sljedeći grafički prikaz:

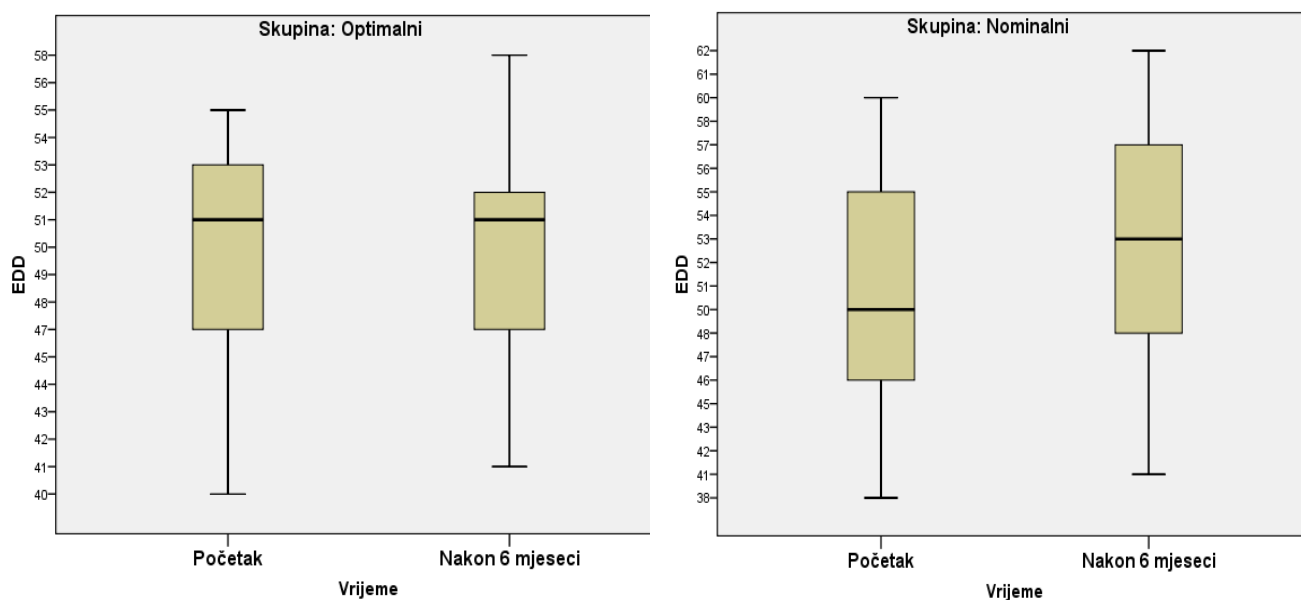
Grafikon 4.4.9. Prikaz BMI na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



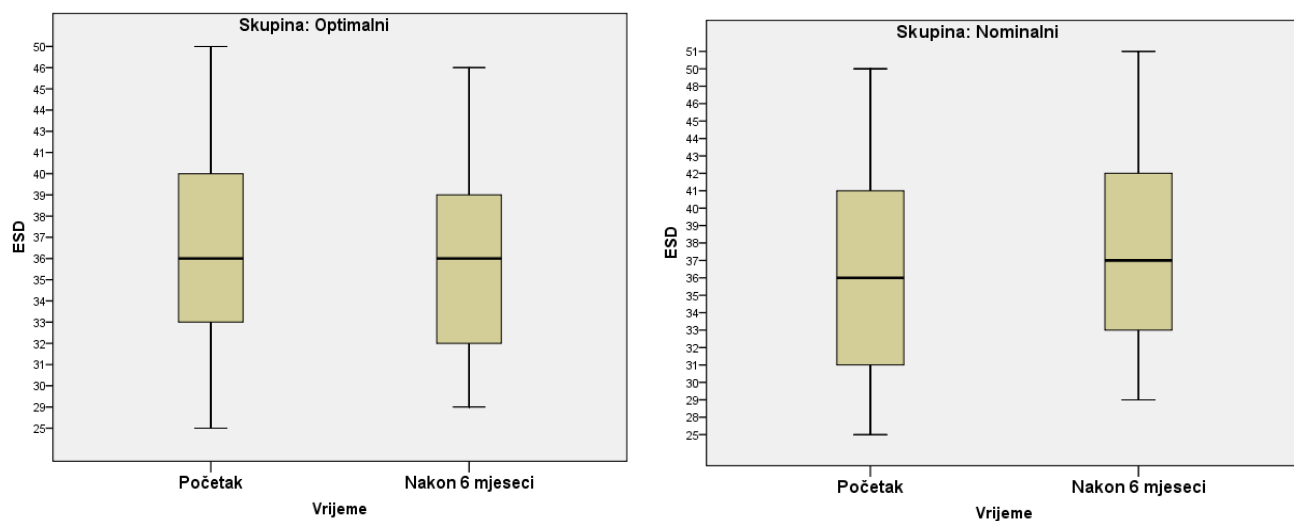
Grafikon 4.4.10. Prikaz EF LV na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



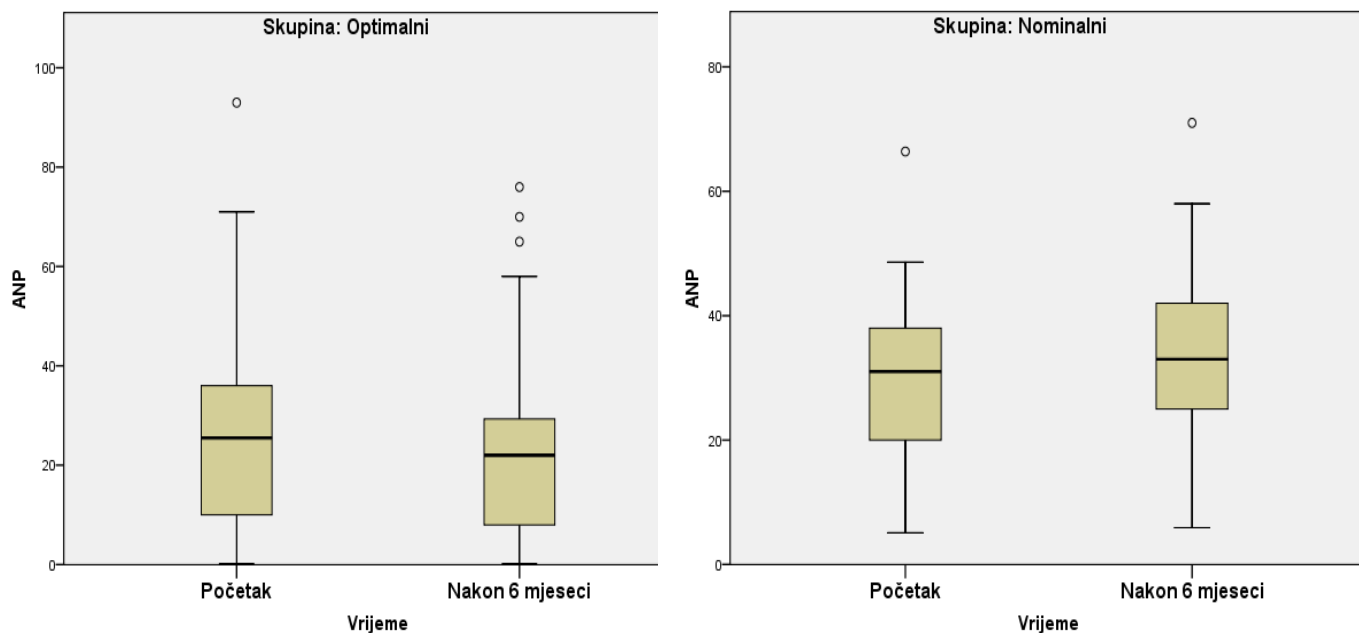
Grafikon 4.4.11. Prikaz EDD na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



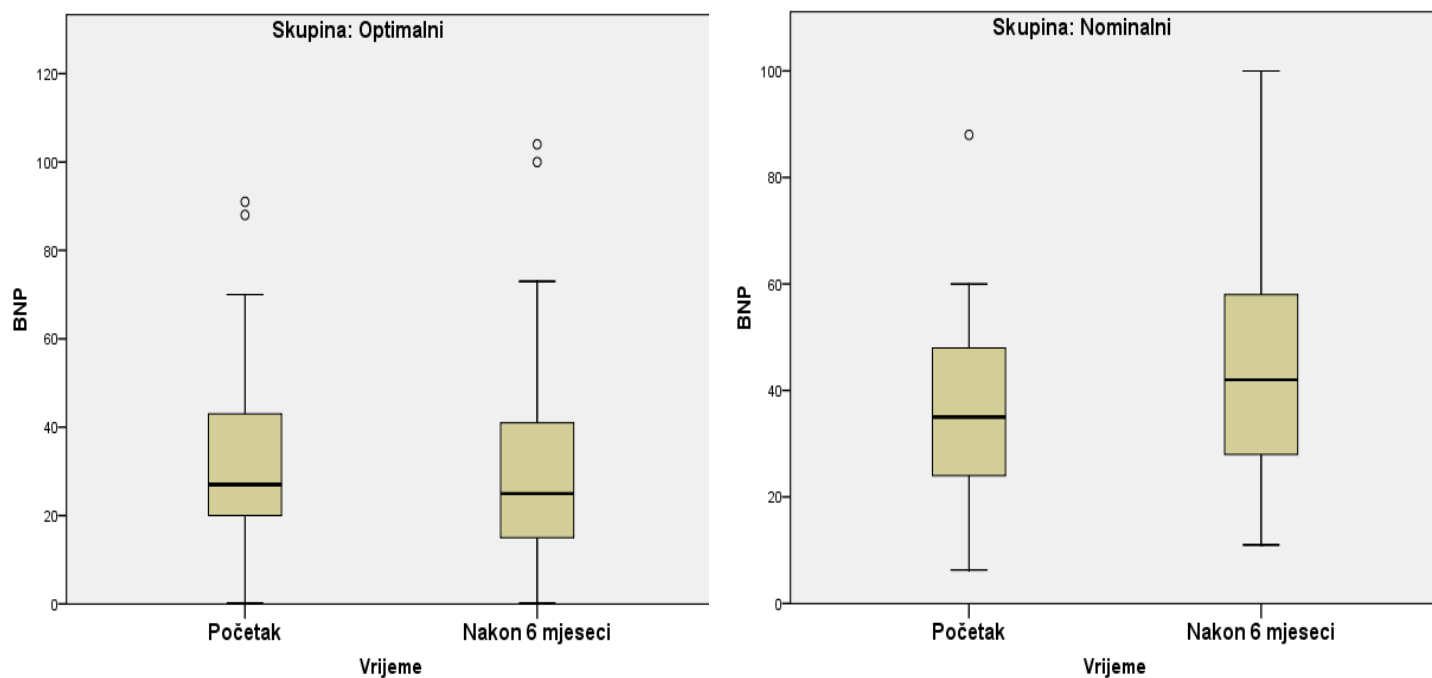
Grafikon 4.4.12. Prikaz ESD na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



Grafikon 4.4.13. Prikaz ANP na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



Grafikon 4.4.14. Prikaz BNP na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.



I na samom kraju učinjena je *binarna logistička regresija* koja je pokazala da su značajni prediktori za pripadnost skupini koja istovremeno ima veći UV i manju disinkroniju:

mlađa dob ($p=0,026$; OR 0,91- tj onaj tko je mlađi ima 0,91 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju),

manji EDD ($p=0,011$; OR 0,74- drugim riječima onaj tko ima manji EDD ima 0,74 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju),

veći ESD ($p=0,013$; OR 1,44- tko ima veći ESD ima 1,44 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju)

Tablica 4.4.8. Značajni prediktori za pripadnost skupini koja istovremeno ima veći udarni volumen i smanjenu disinkroniju.

Prediktori za povećani UV i smanjenu disinkroniju: POČETAK								
Varijable	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95% interval pouzdanosti	
							Donji	Gornji
DOB	-0,10	0,04	4,97	1,00	0,026	0,91	0,83	0,99
Muški spol	-0,47	1,25	0,14	1,00	0,704	0,62	0,05	7,19
BMI	0,28	0,15	3,60	1,00	0,058	1,32	0,99	1,76
maxO2	-0,06	0,05	1,44	1,00	0,230	0,94	0,86	1,04
EFLV	0,15	0,10	2,26	1,00	0,133	1,16	0,96	1,41
EDD	-0,30	0,12	6,45	1,00	0,011	0,74	0,59	0,93
ESD	0,36	0,15	6,11	1,00	0,013	1,44	1,08	1,91
ANP_0	-0,02	0,02	0,99	1,00	0,320	0,98	0,93	1,02
BNP_0	0,00	0,02	0,00	1,00	0,972	1,00	0,96	1,04

Osim toga ista analiza je pokazala da su značajni prediktori za značajno povećan UV (više od 10%) nakon 6 mjeseci:

pripadnost optimalnoj skupini ($p=0,010$; OR 61,36-drugim riječima onaj tko pripada optimalnoj skupini ima 61,36 puta veću šansu za značajno povećanje UV)

veća maksimalna potrošnju kisika, tj. veći funkcionalni kapacitet ($p=0,035$; OR 1,19- znači da onaj tko ima veći % od max potrošnje kisika ima 1,19 puta veću šansu za značajno povećanje UV)

Tablica 4.4.9. Značajni prediktori za povećanje udarnog volumena.

Prediktori za povećani UV (>50) nakon 6 mjeseci								
Varijable	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95% interval pouzdanosti	
							Donji	Gornji
DOB	0,06	0,05	1,83	1,00	0,176	1,06	0,97	1,16
Muški spol	2,67	1,65	2,61	1,00	0,106	14,39	0,57	366,32
BMI_6MJ	0,24	0,18	1,81	1,00	0,179	1,27	0,90	1,81
EFLV_6MJ	0,07	0,13	0,25	1,00	0,615	1,07	0,82	1,38
EDD_6MJ	0,19	0,16	1,52	1,00	0,218	1,21	0,89	1,65
ESD_6MJ	-0,05	0,19	0,08	1,00	0,781	0,95	0,65	1,38
maxO2_6MJ	0,17	0,08	4,45	1,00	0,035	1,19	1,01	1,39
Optimalna skupina	4,12	1,59	6,69	1,00	0,010	61,36	2,71	1390,17

S druge strane ne postoje značajni prediktori za smanjenu disinkroniju nakon 6 mjeseci.

Tablica 4.4.10. Prediktori za smanjenje interventrikulske disinkronije

Prediktori za povećanu disinkroniju (>25) nakon 6 mjeseci								
Varijable	B	S.E.	Wald	df	P	OR	95% interval pouzdanosti	
							Donji	Gornji
DOB	-0,01	0,03	0,10	1,00	0,755	0,99	0,94	1,05
Muški spol	0,11	1,04	0,01	1,00	0,913	1,12	0,15	8,65
BMI_6MJ	0,20	0,13	2,61	1,00	0,106	1,23	0,96	1,57
EFLV_6MJ	-0,11	0,08	1,57	1,00	0,210	0,90	0,76	1,06
EDD_6MJ	0,10	0,11	0,82	1,00	0,366	1,11	0,89	1,37
ESD_6MJ	-0,08	0,13	0,45	1,00	0,503	0,92	0,72	1,18
maxO2_6MJ	0,04	0,04	1,03	1,00	0,310	1,04	0,96	1,13
Optimalna skupina	-1,16	0,81	2,06	1,00	0,151	0,31	0,06	1,53

5

RASPRAVA

Iako je stimulacija iz desnog ventrikula u prošlosti smanjila smrtnost i spasila veliki broj života asinkrona električna aktivnost kao njena posljedica rezultira značajnim hemodinamskim i elektrofiziološkim promjenama u srcu.²⁹⁹

Rad autora Thamboa i suradnika³⁰⁰ pokazao je da bolesnici sa totalnim blokom i bikomornom stimulacijom postižu željenu srčanu frekvenciju i atrioventrikulsku sinkroniju. Međutim analiza ventrikulske stimulacije na interventrikulsku disinkroniju i hemodinamske parametre metodom tkivnog Dopplera jasno je pokazala smanjenje sistoličke funkcije, pogoršanje dijastoličke funkcije te povećanje interventrikulske disinkronije. Točnije usporedio je minutni volumen, vrijeme dijastoličkog punjenja ventrikula te intraventrikulsku disinkroniju za vrijeme bazalnog ritma prosječne frekvencije 40/min u odnosu na stimulacijski ritam. Rezultati su pokazali da je minutni volumen bio manji kod stimulacije 2.9 ± 0.7 nasuprot 3.7 ± 0.6 . Vrijeme dijastoličkog punjenja lijevog ventrikula bilo je manje 325 ± 38 nasuprot 412 ± 51 što je statistički značajno $p < 0.01$. Osim toga interaventrikulska disinkronija je bila manja 28 ± 12 ms nasuprot 59 ± 25 ms što je također statistički značajno $p < 0.05$. Također i

intraventrikulska disinkronija u lijevom ventrikulu je također bila značajno veća kod stimulacije 36 ± 11 ms nasuprot 57 ± 29 ms također statistički značajno $p < 0.05$. Stoga, u zaključku možemo reći da jednom implantiran elektrostimulator srca u bolesnika sasvim sigurno postiže željenu srčanu frekvenciju, međutim smanjuje minutni volumen, produžuje vrijeme dijastoličkog punjenja ventrikula i povećava intraventrikulsku i interventrikulsku disinkroniju u srcu.

Slično tome i rad Kachboura i suradnika³⁰¹ promatrao je negativni učinak ventrikulske stimulacije iz vrška desnog ventrikla na performanse lijevog ventrikula. Poznato je da se stimulacijom desnog ventrikula postiže blok lijeve grane sa proširenim QRS-om uzrokujući ventrikulsku asinkroniju. Cilj studije je bio utvrditi koji su prediktivni čimbenici za razvoj disfunkcije lijevog ventrikla. To je bila prospektivna studija koja je uključila 43 bolesnika koji su imali dvokomornu stimulaciju. Praćenje je trajalo 18 ± 11 mjeseci. 11 bolesnika, odnosno 25%, razvili su srčano zatajenje i pri čemu je NYHA «score» značajno porastao sa 1.64 ± 0.7 na 2.27 ± 0.8 , što je statistički vrlo značajno $p < 0.00001$. Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula je značajno pala za vrijeme praćenja sa $60 \pm 6\%$ na $51 \pm 13\%$, $p=0.0002$. Drugim riječima 25% bolesnika koji prije nisu imali simptome srčanog zatajenja, uz urednu ejekcijsku frakciju LV razvilo je simptome srčanog zatajenja. Stoga, u zaključku ovog rada možemo reći da su bolesnici koji imaju atrioventrikulski blok, sačuvanu funkciju lijevog ventrikla i implantiran DDD elektrostimulator sa stimulacijom apeksa desnog ventrikla skloniji razvoju zatajenja lijevog ventrikla i oštećenja funkcije lijevog ventrikla pri čemu inducirana ventrikulska interventrikulska asinkronija ima najvažniju ulogu u razvoju i daljnjoj progresiji srčanog zatajenja.

Vrlo slične rezultate dobili su Zhang i suradnici³⁰² u svom radu koji je obuhvatio znatno veći broj bolesnika, točnije 304 bolesnika, a praćenje je trajalo 7.8 godina. Njihov cilj bio je istražiti koji su to prediktori nastanka srčanog zatajenja u bolesnika koji prije implantacije nisu imali disfunkciju lijevog ventrikla, a dobili su elektrostimulator srca zbog totalnog atrioventrikulskog bloka. Na završetku praćenja nakon 7.8 godina, razvoj srčanog zatajenja našli su u 26% bolesnika, što odgovara rezultatima Kachboura i suradnika, pri čemu su starija životna dob u vrijeme implantacije, širi QRS kompleks prilikom stimulacije te prisustvo koronarne bolesti neovisni prediktori novonastalog

srčanog zatajenja. Još je važnije istaknuti da je srčano zatajenje kao posljedica stimulacije iz apeksa desnog ventrikla, povezano s većim kardiovaskularnim mortalitetom.

Rad Pastorea i suradnika³⁰³, istraživao je interventrikulsku disinkroniju kao posljedicu stimulacije iz desnog ventrikla. U navedenom radu učinjena je analiza tkivnim Dopplerom u 153 bolesnika prije i poslije implantacije elektrostimulatora srca. Dobiveni su slijedeći zaključci: da je stupanj intraventrikulske disinkronije uzrokovan stimulacijom iz desnog ventrikula različit i da bolesnici koji u bazalnim uvjetima imaju više dilatiran lijevi ventrikul i nižu ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula pokazuju veći stupanj interventrikulske disinkronije, pa je i pojava većeg stupnja interventrikulske disinkronije statistički značajno veća u bolesnika koji imaju nižu ejeckijsku frakciju - $P < 0.001$.

Svi dosad navedeni i opisani radovi suglasni su u jednom, a to je da interventrikulska disinkronija koja nastaje kao posljedica stimulacije iz vrška desnog ventrikula ima najvažniju ulogu u smanjenju sistoličke funkcije lijevog ventrikla, pogoršanje dijastoličke disfunkcije i posljedični razvoj srčane dekompenzacije. U prosjeku 25-30% bolesnika koji su nosioci trajne elektrostimulacije, a koji prije implantacije nisu imali simptome srčanog zatajenja razvijaju simptome srčanog zatajenja.

Upravo poučeni tim spoznajama iz dosad objavljenih studija, osnovni cilj našeg rada bio je saznati da li postoji neki programabilni parametar kojim možemo smanjiti interventrikulsku disinkroniju i utjecati na dijastoličku i sistoličku funkciju lijevog ventrikula te tako spriječiti razvoj srčanog zatajenja.

Naši su rezultati pokazali da je u akutnom pokusu, odnosno trenutnom promjenom parametara stimulacije programiranjem u optimalni AV interval - 71.7% bolesnika smanjio disinkroniju, samo 20% bolesnika je povećalo disinkroniju, a 8.3% bolesnika je bilo bez promjene. Čak 81.7% bolesnika je povećalo udarni volumen, što je posljedica i poboljšanja i dijastoličke i sistoličke funkcije optimizacijom atrioventrikulskog intervala, a samo 15% bolesnika je imalo smanjen udarni volumen. 63.3% bolesnika je smanjilo disinkroniju i povećalo udarni volumen optimizacijom AV intervala, a svega 3 bolesnika, odnosno 5%, su povećali disinkroniju i smanjili udarni volumen optimizacijom atrioventrikulskog intervala. To su rezultati akutnog pokusa gdje smo programirali bolesnike u optimalni atrioventrikulski interval prethodno opisanim metodama i

usporedili ih sa nominalnim AV intervalom koji iznosi 120 milisekundi, a upravo je to način programacije AV intervala u koji se dosad programirala velika većina svih bolesnika kod kojih je implantiran elektrostimulator srca.

U daljnjoj analizi bazalnih parametara, uz napomenu da sličnu analizu nismo susreli u objavljenim radovima, pokazalo se da niti kvantitativni parametri, kao što su dob, endijastolički dijametar, endsistolički dijametar, ejeckijska frakcija, maksimalna potrošnja kisika nemaju statističku značajnost u smanjenju disinkronije u akutnom pokusu niti imaju statističku značajnost u povećanju udarnog volumena u akutnom pokusu. Isto tako, niti kvalitativni parametri kao što su spol, hipertenzija, hiperlipoproteinemija i dijabetes melitus također nemaju statističku značajnost u smanjenju disinkronije odnosno povećanju udarnog volumena u akutnom pokusu.

Fabio M. Leonelli i suradnici³⁰⁴ jedni su od prvih koji su još 1997. godine pokušali utvrditi učinak atrioventrikulskog intervala prvenstveno na diastoličku funkciju, a samim tim i na minutni volumen odnosno sistoličku funkciju. Proučavali su 7 bolesnika, s totalnim AV blokom i urednom funkcijom lijevog ventrikla. Proučavajući diastolu za vrijeme različitih atrioventrikulskih intervala, jasno su uočili da se produživanjem atrioventrikulskog intervala smanjuje vrijeme totalnog diastoličkog punjenja pri čemu raste doprinos a vala u transmitralnom protoku, odnosno kontrakcije atrijsa. Stoga možemo zaključiti da u slučaju kratkog atrioventrikulskog intervala dolazi jednostavno do prerane kontrakcije ventrikula i zatvaranja mitralne valvule prije završetka kontrakcije atrijsa, odnosno do kontrakcije atrijsa uz zatvorenu mitralnu valvulu («topovski udarac») za razliku od produženog AV intervala kada kontrakcija ventrikula dolazi prekasno, već nakon što je tlak u ventriklu porastao, što za posljedicu ima diastoličku mitralnu regurgitaciju. Upravo je na temelju tih promijena zaključio da različiti atrioventrikulski intervali imaju različit učinak na diastoličku i samim tim sistoličku funkciju, a kao najbolji atrioventrikulski interval, znači s najboljim odnosom diastoličkog punjenja i minutnog volumena, je onaj koji je iznosio 140 ms.

S druge strane u radu Crystala i Ovsyshchera³⁰⁵ je prvi puta uspoređena vrijednost empirijskog programiranja atrioventrikulskog intervala uz prisutnost iskusnog kardiologa, što je najčešći slučaj u praksi u odnosu na određivanje optimalnog atrioventrikulskog intervala. Zaključak tog rada je bio da u bolesnika s totalnim blokom i

dvokomornim elektrostimulatorom nominalno određivanje atrioventrikulskog intervala na temelju iskustva kardiologa koji ga postavlja na kraju temeljnih određivanja optimalnih vrijednosti svakog pojedinog pacijenta, može dovesti do kompromitiranja kardijalne hemodinamike, odnosno da je optimalni atrioventrikulski interval poželjan kod svakog pojedinog bolesnika. Oni su također u ovom radu prvi puta istaknuli i naglasili da je značajno povećanje udarnog volumena ono koje je 10% veće od prethodnog. Isto tako, i smanjenje interventrikulske disinkronije za više od 10%.

Na temelju rezultata prethodno navedene studije i mi smo u našim rezultatima izdvojili bolesnike za vrijeme trajanja opisanog akutnog pokusa koji su imali smanjenje disinkronije za manje od 10%, odnosno povećanje udarnog volumena za više od 10% te ih označili kao bolesnike s jako dobrim odgovorom na optimizaciju AV intervala. Dobili smo sljedeće rezultate: 15% bolesnika je imalo smanjenje disinkronije za više od 10%, odnosno 11.6% bolesnika je imalo povećanje udarnog volumena za više od 10%, a samo 5.3% bolesnika je imalo istovremeno i značajno povećanje udarnog volumena, znači za više od 10%, i smanjenje disinkronije za manje od 10%. Također smo analizirali bazalne parametre kod bolesnika s jako dobrim odgovorom i došli smo do spoznaje da su ispitanici sa značajnim smanjenjem disinkronije, znači više od 10%, statistički značajno mlađi, $p=0.046$, i imaju veći postotak maksimalne potrošnje kisika, $p=0.039$, znači imaju veći funkcionalni kapacitet. S druge strane, ispitanici koji su značajno povećali udarni volumen, za 10%, statistički su značajno mlađi $p=0.022$. Kvalitativni parametri kao što su spol, hipertenzija, hiperlipoproteinemija i dijabetes nemaju statističku značajnost u značajnom smanjenju disinkronije, odnosno povećanju udarnog volumena u akutnom pokusu.

U našem smo radu osim akutnog učinka atrioventrikulskog intervala na interventrikulsku disinkroniju i udarni volumen proučavali i kakav je kronični učinak optimalnog atrioventrikulskog intervala na interventrikulsku disinkroniju, udarni volumen te niz kvalitativnih i kvantitativnih parametara u trajanju od 6 mjeseci. Stoga smo nakon akutnog pokusa randomizacijom podijelili bolesnike u dvije skupine: skupinu 1 sa nominalnim atrioventrikulskim i skupinu 2 sa optimalnim atrioventrikulskim intervalom i na početku ispitivanja analizom kvantitativnih parametara nezavisnim T testom, a to su dob, EDD, ESD, ejekcijska frakcija, maksimalna potrošnja kisika pokazali da nema

statistički značajnih razlika u kvantitativnim parametrima između dvije skupine na početku testa. Isto tako, učinjena je statistička analiza kvalitativnih parametara, dakle spol, hipertenzija, hiperlipoproteinemija i dijabetes χ^2 testom koji je također pokazao da nema statistički značajnih razlika u kvalitativnim parametrima između dvije skupine na početku testa te možemo zaključiti da su te dvije skupine vrlo homogene.

U originalnom članku WU Li-quna³⁰⁶ analiziran je kronični učinak optimalnog u odnosu na nominalni atrioventrikulski interval. U 46 bolesnika sa strukturno zdravim srcem kod kojih je zbog totalnog bloka implantiran DDD elektrostimulator srca. Nakon toga, učinjena je optimizacija AV kašnjenja i promatrani su rezultati pod optimalnim i nominalnim AV kašnjenjem s kroničnim učinkom od 12 mjeseci. Rezultati su pokazali da su bolesnici s optimalnim atrioventrikulskim intervalom imali statistički značajno manji endijastolički volumen, statistički značajno manji endsistolički volumen i statistički značajno veću ejekcijsku frakciju. Također je brzina e vala i a vala bila manja, ali bez statističke značajnosti. Ti su rezultati po prvi puta pokazali kronični učinak optimalnog atrioventrikulskog intervala u odnosu na nominalni atrioventrikulski interval. Osim toga, optimalni atrioventrikulski interval u DDD stimulaciji dovodi do kompletnog zatvaranja mitralne valvule tijekom povećanja izovolumnog tlaka nakon atrijske kontrakcije te omogućuje maksimalno punjenje lijevog ventrikla i udarni volumen. Upravo stoga nominalni atrioventrikulski interval nije optimalni u gotovo 2/3 bolesnika zbog različitog intraatrijskog i interatrijskog provođenja..

Slične rezultate dobili su Wang i suradnici³⁰⁷ u svom radu gdje su uspoređivali optimalni i nominalni atrioventrikulski interval u 30 bolesnika sa totalnim AV blokom i implantiranim DDD elektrostimulatorom srca u bolesnika sa zdravim srcem s praćenjem u trajanju od 6 mjeseci. Oni su uspoređivali hemodinamske parametre: minutni volumen, kardijalni indeks, udarni volumen, ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula, endijastolički i endsistolički dijametar lijevog ventrikla. Koristili su metodu mijenjanja atrioventrikulskih intervala i pri tome su najbolje rezultate dobili kod atrioventrikulskog intervala od 160 milisekundi gdje su postigli maksimalni minutni i udarni volumen te maksimalni kardijalni indeks i maksimalnu ejekcijsku frakciju, što u zaključku jasno dokazuje da se optimizacijom atrioventrikulskog intervala može postići razlika u svim

promatranim parametrima, sistoličke i dijastoličke funkcije u odnosu na nominalni atrioventrikulski interval.

Veoma zanimljive rezultate dobili su Ioannis i suradnici.³⁰⁸ Poznato je od ranije da je ANP značajan i snažan vazodilatator sa natrijuretskom supstancom koja se luči iz atrijskih endokrinih stanica u odgovoru na atrijsku distenziju u određenim situacijama kao što je srčano zatajenje, mitralna stenoza, aritmije, ali također i srčana stimulacija. Osim toga ANP predstavlja vrlo važan biokemijski marker u osnovnim kardijalnim performansima u bolesnika kod kojih je implantiran elektrostimulator. Vrijednost ANP-a je vrlo važna u dijagnozi i praćenju srčanog zatajenja kao vrlo važan i snažan prediktivni faktor i morbiditeta i mortaliteta, što su dosadašnje studije potvrdile, a novija istraživanja su pokazala da je osim navedenog ANP važan prediktor nagle srčane smrti kardiovaskularnog podrijetla, čak i u prisustvu srčanog zatajenja, i on je praktički danas jači prediktor morbiditeta i mortaliteta nego ejekcijska frakcija lijevog ventrikula. Ova studija je obuhvatila 22 bolesnika sa zdravim srcem, totalnim blokom implantiranim DDD elektrostimulatorom srca i fokusirano je na praćenje dijastoličke funkcije prvenstveno u nominalnom i optimalnom atrioventrikulskom intervalu, a također i na razinu ANP-a i to prvo mjerenje 24 sata od implantacije i drugo mjerenje nakon godinu dana. Optimizacija atrioventrikulskog intervala učinjena je ehodoppler metodom dijastoličke funkcije. Dobiveni rezultati su jasno pokazali da optimalni atrioventrikulski interval ima vrlo snažan učinak na optimalnu dijastoličku funkciju, samim tim na endijastolički i endsistolički dijametar, ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula, veličinu lijevog atrija, ali isto tako i da dovodi do značajnog sniženja razine ANP-a u periodu praćenja od godinu dana.

Rad Surdackog i suradnika³⁰⁹ pokazao je su vrlo slične rezultate. U studiju je uključeno 11 bolesnika u mirovanju sa zdravim srcem i implantiranim DDD elektrostimulatorom srca i tu je na stalnoj frekvenciji od 80 u minuti stimuliran desni ventrikul sa različitim atrioventrikulskim intervalima i jasno je pokazano da je razina ANP-a u direktnoj vezi sa srčanim performansama, odnosno da je vrijednost ANP-a najmanja u onim situacijama gdje su najbolje performanse lijevog ventrikula.

S druge strane, osim ANP-a, BNP je drugi vrlo važan faktor kao prediktor morbiditeta i mortaliteta u bilo kojem obliku srčanog oboljenja, a danas se sve više koristi i u

elektrostimuliranih bolesnika. Moždani natriuretski faktor peptid je izoliran iz svinjskog mozga i po tome je dobio ime 1988. godine. Međutim kasnije je spoznato da se on uglavnom luči u ventrikulima, a ne u mozgu. Sadrži 32 aminokiseline, polipeptidni je lanac, i on je prirodni antagonist renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava. Vrlo je važno sredstvo u monitoriranju bolesnika sa srčanim zatajenjem pri čemu je vrlo važan ne samo za dijagnostiku, već i za terapiju. Tako je u radu Wanga i suradnika³¹⁰ proučavano kakve su promjene BNP-a u bolesnika s implantiranim elektrostimulatorom različitih funkcionalnih stadija sa različitim tipovima stimulacije. Ti su rezultati pokazali da u bolesnika koji imaju normalnu srčanu funkciju, tj NYHA I - II stadij, ne postoji statistički značajna razlika u razini BNP-a u bolesnika koji su stimulirani DDD u odnosu na VVI mod, čak ni nakon praćenja u trajanju od godinu dana. Međutim s druge strane, postoji statistički značajna razlika u bolesnika koji imaju nižu ejekcijsku frakciju i koji su u funkcionalnom stadiju NYHA III, gdje je razina BNP-a manja u bolesnika koji su imali fiziološki način, znači DDD, u odnosu na nefiziološki, odnosno VVI način stimulacije. Stoga možemo zaključiti da se razina BNP-a ne mijenja niti u praćenju od godinu dana, u bolesnika sa zdravim srcem, bez obzira da li su stimulirani u DDD ili VVI modu. S druge strane, ako su u funkcionalnom stadiju III, tada je BNP najmanji ako su stimulirani u AAI odnosno DDD modu u odnosu na VVI mod stimulacije. To u principu jasno pokazuje da je fiziološka stimulacija svakako indicirana u onih bolesnika koji imaju uz bradikardiju i srčano zatajenje.

Vrlo slične rezultate dobio je Sadowski³¹¹ koji je također proučavao učinak vrste stimulacije, znači AAI u odnosu na DDD stimulaciju u bolesnika sa zdravim srcem, znači NYHA stadija I i II. U studiju je uključeno 28 bolesnika, od tih je 11 stimulirao u AAI, a 17 u DDD modu i rezultat je pokazao da nije bilo statistički značajne razlike, odnosno statistički značajnog utjecaja na razinu BNP-a u navedenih bolesnika koji su imali očuvanu srčanu funkciju, bez obzira na tip stimulacije koji je provođen.

U skladu s rezultatima prethodno opisanih studija, mi smo u naših bolesnika analizirali kvantitativne parametre između dvije grupe: znači, grupa 1 odnosno nominalni i grupa 2 optimalni atrioventrikulski interval nakon perioda praćenja od 6 mjeseci i dobili vrlo interesantne rezultate koji se dijelom poklapaju s rezultatima iz prethodno opisanih

studija. Rezultati su pokazali da su bolesnici u optimalnoj skupini nakon 6 mjesec imali imali su veću ejeckijsku frakciju lijevog ventrikula $p=0.01$ te veći udarni volumen $p < 0.001$ kao dokaz bolje sistoličke funkcije u odnosu na grupu s nominalnim AV intervalom. Također su imali i veći postotak maksimalne potrošnje kisika $p=0.02$, što govori o boljem funkcionalnom kapacitetu koji proizlazi iz bolje sistoličke funkcije, a na kraju i manji indeks tjelesne težine $p=0.008$, što se može dijelom objasniti i boljim funkcionalnim statusom, odnosno mogućnošću veće fizičke aktivnosti. Osim toga bolesnici u skupini s optimalnim AV intervalom, također su imali manji endijastolički dijametar $p=0.024$, kao dokaz povoljne strukturne remodelacije te manji ANP $p=0.022$ kao znak bolje dijastoličke funkcije odnosno poboljšanja dijastoličke hemodinamike. S druge strane, BNP i interventrikulska disinkronija nisu pokazali statistički značajne razlike između dviju grupa. Što se tiče razine BNP-a ti se rezultati poklapaju s prethodno opisanim studijama obzirom da su naši bolesnici imali funkcionalno zdravo srce te bili u klinički NYHA I stadiju. S druge strane, potrebno je istaknuti da je važna stavka u hipotezi bila da će optimizacija AV intervala smanjiti interventrikulsku disinkroniju i tako pridonijeti daljnjem poboljšanju sistoličke i dijastoličke funkcije, što dobiveni rezultati u našem radu nisu potvrdili. Međutim, važno je istaknuti da je vrijednost p kod disinkronije između dviju grupa iznosio 0.084. Drugim riječima vrlo blizu statističke značajnosti, što svakako sugerira da bi buduće studije sa većim brojem bolesnika mogle potvrditi postavljenu hipotezu u potpunosti.

U našem smo radu otišli i korak dalje pa smo usporedili grupu 2, odnosno optimalnu grupu na početku i na kraju studije. Tu je usporedba kvantitativnih parametara: dob, endijastolički dijametar, endsistolički dijametar, ejeckijska frakcija, maksimalna potrošnja kisika na početku i na kraju promatranog razdoblja analizirana je zavisnim t-testom pokazala dosta statistički značajnih razlika. Bolesnici u istoj skupini koji su programirani u optimalni AV interval na početku i na kraju promatranog razdoblja od 6 mjeseci su imali su veću ejeckijsku frakciju $p < 0.01$; bolji funkcionalni kapacitet, odnosno veću maksimalnu potrošnju kisika $p < 0.01$ što upućuje na poboljšanje sistoličke funkcije. Shodno tome bili su mršaviji $p < 0.01$. Također su imali manji endsistolički dijametar $p=0.037$, i imali su manji ANP $p=0.03$. Disinkronija, udarni volumen, enddijastolički dijametar i BNP nisu pokazali statistički značajne razlike na kraju

promatranog razdoblja u odnosu na početak što se možda može objasniti kratkim preiodom praćenja od svega šest mjeseci, stoga bi bilo vrlo interesantno promotriti rezultate nakon dužeg praćenja u trajanju jedne ili dvije godine u nekoj od slijedećih studija.

S druge strane, na isti način smo usporedili i nominalnu skupinu također promatrajući kvantitativne parametre i također dobili vrlo zanimljive rezultate: bolesnici su bili deblji, $p < 0.018$, imali su manju ejakcijsku frakciju, $p < 0.01$, veći endijastolički dijametar, $p < 0.01$, veći endsistolički dijametar, $p < 0.01$, manji postotak potrošnje kisika, $p < 0.01$, imali su veći ANP i veći BNP, $p < 0.01$. Disinkronija i udarni volumen ni ovdje nisu pokazali statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja u odnosu na početak. Ovi rezultati, iako ne u potpunosti, savim jasno pokazuju da se mijenjanjem jednostavno programabilnog parametra – AV intervala, može vrlo značajno utjecati na morfološke i funkcijske karakteristike srca.

Rezultate dobivene u našem radu mogu se promatrati u svjetlu rada Michaela O. Sweenya i autora³¹². Kao što je poznato, jedini efektivni način liječenja simpomatske bradikardije uzrokovan totalnim blokom je kardijalna stimulacija i zato je vrlo važno izabrati optimalni način stimulacije, a također i optimalno mjesto ventrikulske stimulacije. DDD stimulacija je dvokomorna stimulacija koja na neki način ostvaruje atrioventrikulsku sinkroniju. Međutim, unatoč spoznaji o atrioventrikulskoj sinkroniji i DDD stimulaciji, velike organizirane studije nisu pronašle da DDD stimulacija reducira smrt u odnosu na VVI stimulaciju niti da ima utjecaj na razvoj srčanog zatajenja, odnosno atrijske fibrilacije. Ova se činjenica može dijelom objasniti postojanjem ventrikulske asinkronije koja nastaje kao posljedica stimulacije, a koja je najbolje objašnjena u Most Selection Trial, odnosno MOST studiji, gdje je pokazano da su srčano zatajenje, hospitalizacije zbog srčanog zatajenja te atrijska fibrilacija u direktnoj vezi sa stimulacijom iz vrška desnog ventrikla, bez obzira na uspostavljenju atrioventrikulsku sinkroniju. To se dodatno objašnjava postojanjem bloka lijeve grane koji nastaje kao posljedica stimulacije iz vrška desnog ventrikla bez obzira na postojanje atrioventrikulske sinkronije i on je pokazan kao neovisni prediktor kardijalnog morbiditeta i mortaliteta, posebice u bolesnika koji već imaju simptome srčanog zatajenja. Asinkrona kontrakcija uzrokuje redukciju ejakcijskog vremena i smanjuje vrijeme povećanja i smanjenja tlaka u

lijevom ventrikulu, povećava trajanje izovolumne kontrakcije i izovolumne relaksacije. I upravo su to hemodinamska objašnjenja negativnog učinka stimulacije iz vrška desnog ventrikla. Po teoriji postavljenoj u ovom radu, asinkrona električna aktivacija dovodi do diskordinirane kontrakcije. Diskordinirana kontrakcija smanjuje snagu srčane pumpe. Poslije toga, diskordinirana kontrakcija uzrokuje regionalne mehaničke razlike, a regionalne mehaničke razlike dovode do asimetrične hipertrofije, do promjena na staničnoj razini koje dodatno oštećuju srčanu funkciju. Smanjena srčana funkcija dovodi do neurohumoralne aktivacije koja za posljedicu ima hipertrofiju, a hipertrofija također dovodi do promjena na razini stanica. Također reducirana srčana pumpa dovodi do dilatacije ventrikula, a dilatacija ventrikula povećava napetost stijenke koja dodatno smanjuje snagu srčane pumpe. I upravo je to mehanizam gdje kao posljedica stimulacije dolazi do slabljenja srčane funkcije i razvoja srčane insuficijencije u gotovo 25% bolesnika koji do tada srčanu insuficijenciju nisu imali, što je već u ovoj diskusiji prethodno spomenuto. Također su viđeni jaki perfuzijski defekti kao posljedica ove asinkrone aktivacije u gotovo 65% bolesnika koji na koronarografiji imaju uredne koronarne epikarne arterije. Nameće se pitanje koje su opcije na raspolaganju da se izbjegne ovaj nepoželjni dugoročni efekt ventrikulske stimulacije. Naravno, jedna je da se maksimalno smanji stimulacija ventrikula, što je moguće preventivno u onih bolesnika kod kojih je očuvano AV provođenje, znači bolest je na razini sinusnog čvora. Međutim kod bolesnika s totalnim blokom, gdje to nije moguće, u obzir dolaze alternativna mjesta stimulacije: stimulacija u visokom septumu desnog ventrikula ili pak direktna stimulacija HIS-a.. Naime, poznato je da se smanjenje srčane funkcije normalno događa tijekom vremena, uz napomenu da se to događa znatno brže u slučaju stalne stimulacije iz vrška desnog ventrikula.

I naravno, kao jedna od opcija, o kojoj će se u budućnosti najviše razmišljati, je biventrikulska stimulacija ili pak direktna stimulacija lijevog ventrikula.

Na tragu navedenog su rezultati HOBIPACE studije Kindermanna i autora,³¹³ koja je prva kontrolirana studija koja uspoređuje biventrikulsku sa standardnom konvencionalnom stimulacijom desnog ventrikula. Uspoređivani su bolesnici s klasičnom i biventrikulskom stimulacijom, a rezultati su pokazali da je u bolesnika koji već imaju disfunkciju lijevog ventrikula, biventrikulska stimulacija bolje od konvencionalne

stimulacije iz desnog ventrikula, što pokazuju sljedeći rezultati: smanjuje se endijastolički dijametar lijevog ventrikula za 9%, što je statistički značajno, $p=0.022$, endsistolički volumen manji za 16.9%, što je $p < 0.01$, NTproBNP je manji za 31% što je $p < 0.002$ kao i «Minnesota Living with Heart Failure score» koji se smanjio za 18.9%, što je $p=0.01$.

Slične rezultate pokazao je rad Albertsena i autora³¹⁴ To je rad u kojem je uspoređena biventrikulska stimulacija sa klasičnom DDD stimulacijom u 50 bolesnika, 25 bolesnika u svakoj grupi, sa praćenjem od 12 mjeseci. Nakon 12 mjeseci uočeno je da je ejeleksijska frakcija lijevog ventrikula u DDD grupi statistički značajno smanjena od 59.7 na 57.2%, što je $p=0.03$, dok je ejeleksijska frakcija lijevog ventrikla ostala nepromijenjena u biventrikulskoj grupi 58.9 nasuprot 60.1%, što je $p=0.15$. Disinkronija je više izražena u DDD grupi, nego u biventrikulskoj grupi, znači bazalno 2.2 ± 2.2 ms nasuprot 1.4 ± 1.3 ms nakon 12 mjeseci, što je statistički neznajajno, $p=0.10$. Znači, disinkronija nije bila statistički značajna, dok je NTproBNP ostao nepromijenjen u DDD grupi tijekom praćenja od 12 mjeseci 122 ± 178 nasuprot 91 ± 166 , statistički neznajajno, ali se značajno snizio u biventrikulskoj grupi 198 ± 505 na 86 ± 95 tijekom 12 mjeseci, što je $p=0.02$. Stoga, se u zaključku može reći da biventrikulska stimulacija smanjuje interventrikulsku disinkroniju, čuva funkciju lijevog ventrikla i smanjuje NTproBNP u bolesnika s biventrikulskom stimulacijom u odnosu na klasičnu DDD stimulaciju u bolesnika sa visokim stupnjem bloka.

Rad Hardta i autora³¹⁵ naglašava važnost optimizacije atrioventrikulskog intervala i u bolesnika koji imaju biventrikulsku stimulaciju gdje je jasno, na nekoliko razina, dokazan akutni i kronični učinak nakon praćenja u trajanju 12 mjeseci optimalnog atrioventrikulskog intervala u odnosu na nominalni atrioventrikulski interval. Tako je jasno pokazano da je došlo do porasta ejeleksijske frakcije od bazalne vrijednosti $25 \pm 2\%$ optimizacijom na $28 \pm 1\%$, $p < 0.05$. Šestominutni test opterećenja je također porastao od 449 ± 17 MET na 475 ± 17 MET u praćenju što je $p < 0.05$, a tijekom tog perioda NT-proBNP signifikantno je pao sa 3193 ± 765 ng/l na 2593 ± 675 ng/l, što je također statistički značajno $p < 0.05$. Samim tim, ova studija sasvim jasno pokazuje po prvi puta kronični funkcionalni učinak optimalnog atrioventrikulskog intervala u bolesnika sa resinkronizacijskom terapijom.

Osim toga, posebno bih istaknuo rezultate binarne logičke regresije u našoj studiji koja je pokazala da su značajni prediktori za pripadnost skupini koja ima i veći udarni volumen i manju disinkroniju na kraju promatranog razdoblja mlađa životna dob, gdje je $p=0.026$, a „odd ratio“ je 0.091, zatim manji endijastolički dijametar $p=0.011$, a „odd ratio“ je 0.74, dok s druge strane, značajni prediktori za značajno povećan udarni volumen nakon 6 mjeseci, znači udarni volumen koji je rastao za 10 i više posto su: pripadnost optimalnoj skupini, gdje je $p=0.010$, a „odd ratio“ je 61.36, što znači da onaj tko pripada optimalnoj skupini ima 61.36 puta veću šansu za značajno povećanje udarnog volumena, a kao drugi je veća maksimalna potrošnja kisika, gdje je $p=0.035$, a „odd ratio“ je 1.9. Međutim, potrebno je također istaknuti da ni ovom metodom nismo znači pronašli značajne prediktore za smanjenje disinkronije na kraju pokusa nakon 6 mjeseci.

Sasvim je jasno pokazana važnost optimizacije atrioventrikulskog intervala koja u značajnoj mjeri i u akutnom i kroničnom pokusu poboljšava srčanu funkciju srca, što se sasvim jasno manifestira na nekoliko promatranih razina; funkcijskoj, morfološkoj i laboratorijskoj. Grupa bolesnika programirana u optimalni AV interval na kraju promatranog razdoblja ima statistički značajno veću ejeckijsku frakciju LV, veći udarni volumen te veću maksimalnu potrošnju kisika, odnosno veći funkcionalni kapacitet, što vrlo jasno ukazuje na poboljšanje sistoličke funkcije. S druge strane prati se i pozitivan učinak na strukturnu remodelaciju pri čemu se optimizacijom atrioventrikulskog intervala statistički značajno smanjuje endijastolički dijametar u odnosu na grupu bolesnika u nominalnom AV intervalu. Osim toga optimizacijom AV intervala također dolazi do statistički značajnog sniženja razine ANP-a kao vrlo važnog prediktora mortaliteta i morbiditeta u bolesnika s elektrostimulatorom srca.

Što se tiče BNP-a, prethodne studije nisu pokazale da se njegova vrijednost značajno mijenja u bolesnika koji imaju normalnu srčanu funkciju pa na tom tragu niti u našem radu nije nađena značajna statistička razlika. Ono što ostaje neodgovorenim pitanjem je da li optimizacijom AV intervala smanjujemo interventrikulsku disinkroniju koju su mnogi autori prepoznali kao veoma važan čimbenik u pogoršanju srčane funkcije u bolesnika s elektrostimulatorom srca. Nismo našli statistički značajno smanjenje

disinkronije u bolesnika s optimalnim atrioventrikulskim intervalom u odnosu na nominalni niti nakon promatranog razdoblja od 6 mjeseci. U akutnom pokusu se jasno pokazuje smanjenje disinkronije optimizacijom atrioventrikulskog intervala, ali ne postoji statistički značajna razlika između dvije grupe na kraju promatranog intervala, niti postoje statistički značajne razlike u svakoj pojedinoj grupi na početku i na kraju promatranog razdoblja. Moramo još jednom istaknuti da je vrijednost p bila vrlo blizu statističke značajnosti, što možda znači da bi veći broj ispitanika možda pokazao statističku značajnost, stoga će svakako biti potrebne buduće studije s većim brojem bolesnika koje će eventualno potvrditi ovu tezu.

6

ZAKLJUČCI

1. Značajan broj bolesnika (71,7%) je smanjio interventrikulsku disinkroniju te povećao udarni volumen (81,7%) u akutnom pokusu optimizacije AV intervala. Gotovo dvije trećine bolesnika (63,3%) je istovremeno smanjilo interventrikulsku disinkroniju i povećalo udarni volumen.
2. Analizom kvantitativnih i kvalitativnih parametara te proćavanjem njihove povezanosti sa smanjenem interventrikulske disinkronije i povećanjem udarnog volumena zaključili smo da ne postoji statistički znaćajne povezanosti u akutnom pokusu.
3. Svega 15% bolesnika znaćajno smanjuje disinkroniju za više od 10%, dok samo 11,6% ima znaćajno povećanje UV (> 10%) kao odgovor na akutnu optimizaciju AV intervala. Analiza bazalnih parametara kod bolesnika s jako dobrim odgovorom pokazuje da su ti bolesnici statistički znaćajno mlađi ($p=0,046$) i imaju veći postotak od maksimalne potrošnje kisika ($p=0,039$).

4. Bolesnici u optimalnoj skupini su mršaviji ($p=0,008$); imaju veću ejeleksijsku frakciju lijevog ventrikula ($p=0,001$); imaju veći UV ($p<0,001$); imaju veći postotak od maksimalne potrošnje kisika, odnosno bolji funkcionalni kapacitet ($p=0,002$); imaju manji enddiastolički dijametar ($p=0,024$); te imaju manji ANP ($p=0,022$) u odnosu na bolesnike u nominalnoj skupini nakon šest mjeseci praćenja.

Interventrikulska disinkronija ($p=0,084$); endsistolički dijametar ($p=0,122$) i BNP ($0,074$) ne pokazuju statistički značajne razlike između dvije grupe na kraju promatranog razdoblja.

5. Bolesnici ostavljeni u nominalnom AV intervalu nakon 6 mjeseci su statistički značajno deblji ($p<0,018$); imaju manju EF LV ($p<0,001$); imaju veći EDD ($p<0,001$); imaju veći ESD ($p<0,001$); imaju manji funkcionalni kapacitet ($p<0,001$); imaju veći ANP ($p=0,001$) te imaju veći BNP ($p<0,001$) u odnosu na početak promatranog razdoblja. Disinkronija ($p=0,495$); UV ($0,156$) ne pokazuju statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja, u odnosu na početak.

6. Bolesnici programirani u optimalnom AV intervalu nakon 6 mjeseci su statistički značajno mršaviji ($p<0,001$); imaju veću EF LV ($p<0,001$); imaju manji ESD ($p=0,037$); imaju veći funkcionalni kapacitet ($p<0,001$); imaju manji ANP ($p=0,003$). Disinkronija ($p=0,607$); UV ($0,128$); EDD ($p=0,559$); BNP ($0,472$) ne pokazuju statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja, u odnosu na početak.

7. Prediktori za značajno povećan UV (više od 10%) nakon 6 mjeseci su pripadnost optimalnoj skupini ($p=0,010$; OR 61,36-drugim riječima onaj tko pripada optimalnoj skupini ima 61,36 puta veću šansu za značajno povećanje UV) te veća maksimalna potrošnja kisika, tj veći funkcionalni kapacitet ($p=0,035$; OR 1,19- znači da onaj tko ima veći postotak od maksimalne potrošnje kisika ima 1,19 puta veću šansu za značajno povećanje UV).

8. Značajni prediktori za pripadnost skupini koja istovremeno ima veći UV i manju disinkroniju su mlađa dob ($p=0,026$; OR 0,91- tj onaj tko je mlađi ima 0,91 puta veću

šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju). Zatim manji EDD ($p=0,011$; OR 0,74- drugim rječima onaj tko ima manji EDD ima 0,74 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju) te veći ESD ($p=0,013$; OR 1,44- tko ima veći ESD ima 1,44 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju)

9. Ne postoje prediktori za smanjenu disinkroniju.

10. Individualnom optimizacijom atrioventrikulskog intervala, može se direktno povećati udarni volumen, odnosno sistolička funkcija lijevog ventrikula i samim tim postići pozitivan hemodinamski učinak. Nismo dokazali da se individualnom optimizacijom AV intervala može utjecati na smanjenje interventrikulske disinkronije.

7

SAŽETAK

Stimulacija iz desnog ventrikula u prošlosti je smanjila smrtnost i spasila veliki broj života, ali asinkrona električna aktivnost kao njena posljedica rezultira značajnim hemodinamskim i elektrofiziološkim promjenama u srcu. Asinkrona kontrakcija uzrokuje redukciju ejekcijskog vremena i smanjuje vrijeme povećanja i smanjenja tlaka u lijevom ventrikulu, povećava trajanje izovolumne kontrakcije i izovolumne relaksacije. I upravo su to hemodinamska objašnjenja negativnog učinka stimulacije iz vrška desnog ventrikla. Asinkrona električna aktivacija dovodi do diskordinirane kontrakcije. Diskordinirana kontrakcija smanjuje snagu srčane pumpe. Poslije toga, diskordinirana kontrakcija uzrokuje regionalne mehaničke razlike, a regionalne mehaničke razlike uzrokuju asimetričnu hipertrofiju. Također dolazi do promjena na staničnoj razini koje dodatno oštećuju srčanu funkciju. Reducirana srčana pumpa za posljedicu ima dilataciju ventrikula, a dilatacija ventrikula povećava napetost stijenke koja dodatno smanjuje snagu srčane pumpe. I upravo je to mehanizam gdje kao posljedica stimulacije dolazi do slabljenja srčane funkcije i razvoja srčane insuficijencije u gotovo 25% bolesnika koji do tada srčanu insuficijenciju nisu imali. Osnovni cilj našeg rada bio je saznati da li postoji neki programabilni parametar kojim možemo smanjiti interventrikulsku disinkroniju i

utjecati na dijasoličku i sistoličku funkciju lijevog ventrikula te tako spriječiti razvoj srčanog zatajenja. Postavljena hipoteza bila je da li se individualnom optimizacijom atrioventrikulskog intervala može direktno utjecati na smanjenje interventrikulske disinkronije, poboljšati dijasolička funkcija te povećati udarni volumen, odnosno sistolička funkcija lijevog ventrikula i samim tim postići pozitivan hemodinamski učinak. U ovo istraživanje uključeni su bolesnici sa strukturno zdravim srcem koji imaju implantiran dvokomornim elektrostimulatorom srca zbog totalnog atriiventrikulskog bloka koji se liječe i kontroliraju na Zavodu za kardiovaskularne bolesti Klinike za internu medicinu Kliničke bolnice «Sestre milosrdnice».

Za analizu razlika kvantitativnih vrijednosti između skupina upotrijebljeni su parametrijski testovi (nezavisni t-test) ili neparametrijski ekvivalenti (Mann-Whitney U test). Chi-square testom su između ispitivanih skupina ustanovljene razlike u kvalitativnim vrijednostima. Pri analizi zavisnih varijabli (početak istraživanja – nakon 6 mjeseci) primijenjeni su zavisni t-test ili neparametrijski Wilcoxonov test. Za procjenu utjecaja kliničkih i laboratorijskih čimbenika na razinu disinkronije i udarnog volumena provedena je binarna logistička regresija. P vrijednosti ispod 0.05 smatrane su statistički značajnim.

Naši su rezultati pokazali da je u akutnom pokusu optimizacije AV intervala, značajan broj bolesnika (71,7%) je smanjio interventrikulsku disinkroniju te povećao udarni volumen (81,7%). Gotovo dvije trećine bolesnika (63,3%) je istovremeno smanjilo interventrikulsku disinkroniju i povećalo udarni volumen. Analizom kvantitativnih i kvalitativnih parametara te proćavanjem njihove povezanosti sa smanjenem interventrikulske disinkronije i povećanjem udarnog volumena zaključili smo da ne postoji statistički značajne povezanosti u akutnom pokusu. Svega 15% bolesnika značajno smanjuje disinkroniju za više od 10%, dok samo 11,6% ima značajno poćanje UV (> 10%) kao odgovor na akutnu optimizaciju AV intervala. Analiza bazalnih parametara kod tih bolesnika s jako dobrim odgovorom pokazuje da su ti bolesnici statistički znaćajno mlađi ($p=0,046$) i imaju veći postotak od maksimalne potrošnje kisika ($p=0,039$).

Mi smo, osim toga, u naših bolesnika analizirali kvantitativne parametre između dvije grupe: grupa 1 odnosno nominalni i grupa 2 optimalni atrioventrikulski interval nakon

perioda praćenja od 6 mjeseci. Bolesnici u optimalnoj skupini su mršaviji ($p=0,008$); imaju veću ejekcijsku frakciju lijevog ventrikula ($p=0,001$); imaju veći UV ($p<0,001$); imaju veći postotak od max potrošnje kisika, odnosno bolji funkcionalni kapacitet ($p=0,002$); imaju manji enddiastolički dijametar ($p=0,024$); te na imaju manji ANP ($p=0,022$) u odnosu na bolesnike u nominalnoj skupini nakon šest mjeseci praćenja. Interventrikulska disinkronija ($p=0,084$); endsistolički dijametar ($p=0,122$) i BNP ($0,074$) ne pokazuju statistički značajne razlike između dvije grupe na kraju promatranog razdoblja.

Bolesnici ostavljeni u nominalnom AV intervalu nakon 6 mjeseci su statistički značajno deblji ($p<0,018$); imaju manju EF LV ($p<0,001$); imaju veći EDD ($p<0,001$); imaju veći ESD ($p<0,001$); imaju manji funkcionalni kapacitet ($p<0,001$); imaju veći ANP ($p=0,001$); te imaju veći BNP ($p<0,001$), u odnosu na početak promatranog razdoblja. Disinkronija ($p=0,495$); UV ($0,156$), ne pokazuju statistički značajne razlike na kraju promatranog razdoblja u odnosu na početak. Bolesnici programirani u optimalnom AV intervalu nakon 6 mjeseci su statistički značajno mršaviji ($p<0,001$); imaju veću EF LV ($p<0,001$); imaju manji ESD ($p=0,037$); imaju veći funkcionalni kapacitet ($p<0,001$); imaju manji ANP ($p=0,003$).

Prediktori za značajno povećan UV (više od 10%) nakon 6 mjeseci su pripadnost optimalnoj skupini ($p=0,010$; OR 61,36) te veća maksimalna potrošnja kisika, tj veći funkcionalni kapacitet ($p=0,035$; OR 1,19). Značajni prediktori za pripadnost skupini koja istovremeno ima veći UV i manju disinkroniju su mlađa dob ($p=0,026$; OR 0,91. Zatim manji EDD ($p=0,011$; OR 0,74 te veći ESD ($p=0,013$; OR 1,44- tko ima veći ESD ima 1,44 puta veću šansu da pripada skupini koja ima povećan UV i smanjenu disinkroniju). Ne postoje prediktori za smanjenu disinkroniju.

Individualnom optimizacijom atrioventrikulskog intervala, može se direktno povećati udarni volumen, odnosno sistolička funkcija lijevog ventrikula i samim tim postići pozitivan hemodinamski učinak. Nismo dokazali da se individualnom optimizacijom AV intervala može utjecati na smanjenje interventrikulske disinkronije. Međutim, važno je istaknuti da je vrijednost p kod disinkronije između dviju grupa iznosio 0.084. Drugim riječima vrlo blizu statističke značajnosti, što svakako sugerira da bi buduće studije sa većim brojem bolesnika mogle potvrditi postavljenu hipotezu u potpunosti.

8

SUMMARY

Although right ventricle pacing reduced mortality and has saved lives since it's been in use, still, asynchronous electrical activity results in significant haemodynamical and electrophysiologic changes in the heart. Asynchronous contraction causes shortening in the ejection time and reduces duration of pressure elevation and reduction in the left ventricle and also increases the duration of isometric contraction and relaxation. Those are the reasons for negative haemodynamic effect of right ventricle apex stimulation. Asynchronous electrical activation leads to asynchronous contraction which then reduces the stroke volume. Also asynchronous contraction leads to asymmetric hypertrophy. All of these cause ventricular dilatation which then leads to increased wall tension. This is the short description of processes that lead to heart failure in almost 25% of patients who are implanted with cardiac pacemaker with right ventricle apex stimulation.

The aim of our study was to evaluate individual AV interval optimization as a programmable parameter that could reduce interventricular dyssynchrony and influence on diastolic and systolic function of the left ventricle.

We included patients with structurally normal heart who were implanted dual chamber pacemaker for complete AV block in University Hospital "Sestre milosrdnice" in Zagreb, Croatia.

In the acute phase of optimization, significant number of patients (71,7%) reduced interventricular dyssynchrony and also had higher stroke volume (81,7%). Total of 63,3% both reduced interventricular dyssynchrony while also raising the stroke volume. Further analysis showed no significant difference between patients in acute phase. Only 15% of patients reduced interventricular dyssynchrony for more than 10%, while only 11,6% patients had rise in stroke volume for more than 10% as a response on acute optimisation of AV interval. Patients who responded better in the acute phase were significantly younger ($p=0,046$) and had higher oxygen consumption values ($p=0,039$).

Patients were divided in two groups, one with nominal and other with optimal AV interval. Patients were followed for 6 months. Patients with optimal AV were thinner ($p=0,008$), had higher values of ejection fraction ($p=0,001$), higher stroke volumes ($p<0,001$), higher level of oxygen consumption, meaning better functional capacity ($p=0,022$), smaller enddiastolic diameter ($p=0,122$) and lower values of ANP ($p=0,022$) after 6 months of follow up. Interventricular dyssynchrony ($p=0,084$), end-systolic diameter ($p=0,122$) and BNP values (0,074) were not significantly different between the two groups after 6 months.

Patients with nominal AV interval were more obese ($p<0,018$), had lower values of ejection fraction ($p<0,001$), had larger enddiastolic diameter ($p<0,001$), larger end-systolic diameter ($p<0,001$), had reduced functional capacity ($p<0,001$). Also, they had higher values of ANP ($p=0,001$) and BNP ($p<0,001$) after six months of follow up. At the end of the follow up, dyssynchrony ($p=0,495$) and stroke volume ($p=0,156$) were not significantly different than at the beginning.

After six months, patients who were left in the optimal AV interval had significantly lower values of BMI ($p<0,001$), had higher values of EF ($p<0,001$), smaller end systolic diameter ($p=0,037$). Also, they had better functional capacity ($p<0,001$) and lower values of ANP ($p=0,003$).

Predictors for significantly higher stroke volume (more than 10%) after 6 mmonths were optimal AV interval ($p=0,010$; OR 61,36), higher oxygen consumption ($p=0,035$; OR

1,19). Significant predictors for higher stroke volume and smaller degree of dyssynchrony were younger age ($p=0,026$; OR 0,91), smaller end diastolic diameter ($p=0,011$; OR 0,74).

Using individual optimization of the AV interval one could directly increase the stroke volume and systolic function of the left ventricle with positive haemodynamic effects. We did not prove that individual optimization of AV interval could lead to reduction of intraventricular dyssynchrony. However, the difference in dyssynchrony between the two groups was present but it didn't reach statistical significance. Therefore, future studies with larger number of patients are needed to evaluate our hypothesis.

9

LITERATURA

1. Mitrani RD, Simmons JD, Interian A, Castellanos A, Myerburg RJ. Cardiac pacemakers: current and future status. *Current Problems in Cardiology* 1999; 24:341-420.
2. Attuel P, Pellerin D, Mugica J, Coumel P. DDD pacing: An effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *PACE* 1988; 11: 1647-54.
3. Tang CY, Kerr CR, Connolly SJ. Clinical trials of pacing mode selection. *Cardiol Clin* 2000;18:1-23.
4. Yung W, Brachmann J, Den Dulk K, et al. Initial clinical experience with a new arrhythmia management device. *Circulation* 1997;96:1-209.
5. Schlant RC, Silverman ME. Anatomy of the heart. In: Hurst JW, ed. *The Heart*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1986:16-37.
6. Kerr CR, Connolly SJ, Abdollah H, et al. Canadian Trial of Physiological Pacing. Effects of physiological pacing during long-term follow-up. *Circulation* 2004;109:357-362.
7. Connolly SJ, Kerr CR, Gent RS, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular cause. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391.
8. Wharton JM, Sorrentino RA, Campbell P, et al. Effects of pacing modality on atrial tachyarrhythmia recurrence in the tachycardia-bradycardia syndrome: preliminary results of the Pacemaker Atrial Tachycardia Trial. *Circulation* 1998;98:1-494.
9. Lamas GA, Orav EJ, Stamler BS, et al. Quality of life and clinical outcomes in elderly patients treated with ventricular pacing as compared with dual-chamber pacing. *N Engl J Med* 1998;338:1097-1104.

10. Phibbs B, Friedman HS, Graboyes TB, et al. Indications for pacing in the treatment of bradyarrhythmias: report of an independent study group. *JAMA* 1984;252:1307–1311.
11. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE et al. ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices: Summary Article. *Circulation* 2002; 106: 2145-61.
12. Recommendations for pacemaker prescription for symptomatic bradycardia: Report of working party of the British Pacing and Electrophysiology Group. *Br Heart J* 1991; 66: 185-91.
13. Barold SS. ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers: how accurate are the definitions of atrioventricular and intraventricular conduction blocks? *Pacing Clin Electrophysiol* 1993;16:1221–1226.
14. Sutton R, Kenny R. The natural history of sick syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1110–1114.
15. Hilgard J, Ezri MD, Denes PB. Significance of the ventricular pauses of three seconds or more detected on 24-hour Holter recordings. *Am J Cardiol* 1985;55:1005–1008. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PEB et al. Long-term follow up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-6.
16. Andersen HR, Nielsen JC, Thompson PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomized trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210–1216.
17. Lamas GA, Kerry LE, Sweeny MO, et al. Ventricular pacing or dual chamber pacing for sinus node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
18. Friedman RA. Congenital AV block. Pace me now or pace me later? *Circulation* 1995;92:283–285.
19. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995;92:442–449.
20. Sholler GF, Walsh EP. Congenital complete heart block in patients without anatomic defects. *Am Heart J* 1989;118:1193–1198.
21. Michaelsson M, Jonzon A, Riesenfeld T. Isolated congenital complete atrioventricular block in adult life. A prospective study. *Circulation* 1995; 92: 442-9.
22. Barold SS. Indications for permanent cardiac pacing in first-degree AV block: class I, II or III? *PACE* 1996; 19:747-51.
23. Kertesz N, McQuin T, Coolins E, Friedman R. Surgical atrioventricular block in 888 congenital heart operations: new implications for early implantation of a permanent pacemaker *PACE* 1996; 19: 613.
24. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 238-42.
25. Hauer RNW, Lie KI, Liem RL, Durrer D. Long-term prognosis in patients with bundle branch block complicating acute antero-septal infarction. *Am J Cardiol* 1982;49:1581–1585.

26. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 1. Clinical characteristics, hospital mortality, and one year follow up. *Circulation* 1978;58:679–688.
27. Hindman MC, Wagner GS, JaRo M, et al. The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. 2. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation* 1978;58:689–699.
28. Lamas GA, Muller JE, Turi ZG, et al. A simplified method to predict occurrence of complete heart block during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1986;57:1213–1219.
29. Harpaz D, Behar S, Gottlieb S, et al. Complete atrioventricular block complicating acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1721–1728.
30. Dhingra RC, Denes P, Wu D, et al. Prospective observations in patients with chronic bundle branch block and H-V prolongation. *Circulation* 1976;53:600–604.
31. McAnulty JH, Rahimtoola SH, Murphy E, et al. Natural history of high risk bundle branch block: final report of a prospective study. *N Engl J Med* 1982;307:137–143.
32. McAnulty JH, Rahimtoola SH. Bundle branch block. *Prog Cardiovasc Dis* 1984;26:333–354.
33. Scheinman MM, Peters RW, Sauve MJ, et al. Value of the H-Q interval in patients with bundle branch block and the role of prophylactic permanent pacing. *Am J Cardiol* 1982;50:1316–1322.
34. Morady F, Higgins J, Peters RW, et al. Electrophysiological testing in bundle branch; block and unexplained syncope. *Am J Cardiol* 1984;54:587–591.
35. Morley CA, Sutton R. Carotid sinus syncope. *Int J Cardiol* 1984;6:287–293.
36. Benditt DG, Ferguson DW, Grubb BP et al. Tilt table testing for assessing syncope. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 263-75.
37. Ammirati F, Collivicchi F, Santini M. Permanent cardiac pacing versus medical treatment for the prevention of recurrent vasovagal syncope: A multicenter, randomized controlled trial. *Circulation* 2001; 104: 52-7.
38. Akhtar M, Shenasa M, Denker S, Gilbert CJ, Rizwi N. Role of cardiac electrophysiologic studies in patients with unexplained recurrent syncope. *PACE* 1983; 6:192-201.
39. Manolis AS, Linzer M, Estes NAM. Syncope: current diagnostic evaluation and management. *Ann Intern Med* 1990;112:850–863.
40. Sheldon R, Koshman ML, Wilson W, Kieser T, Rose S. Effect of dual-chamber pacing with automatic rate-drop sensing on recurrent neurally-mediated syncope. *Am J Cardiol* 1998;81:158–162.
41. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. Vasovagal Pacemaker Study Investigators. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS): a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–3320.
42. Connolly SJ, Sheldon R, Thorpe KE, et al. Pacemaker therapy for prevention of syncope in patients with recurrent severe vasovagal syncope: Second Vasovagal Pacemaker Study (VPS II): a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2224–2229.

43. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: 1999 update: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):890–911.
44. Cox J, Kraiden M. Cardiovascular manifestations of Lyme disease. *Am Heart J* 1991;122:1449–1455.
45. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in hypertrophic cardiomyopathy: evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731–2742.
46. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, et al. For the M-PATHY Study Investigators. Assessment of permanent dual-chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study. *Circulation* 1999;99:2927–2933.
47. Linde C, Gadler F, Kappenberger L, Ryden L, PIC Study Group. Placebo effect of pacemaker implantation in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999;83:903–907.
48. Maron BJ. Therapeutic strategies in hypertrophic cardiomyopathy: considerations and critique of new treatment modalities. *Heart Failure* 1995;February/March:27–32.
49. Hochleitner M, Hortnagel H, Ng CK, et al. Usefulness of physiologic dual-chamber pacing in drug-resistant idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990;66:198–202.
50. Nishimura RA, Hayes DL, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Mechanism of hemodynamic improvement by dual-chamber pacing for severe left ventricular dysfunction: an acute Doppler and catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:281–288.
51. Gold MR, Feliciano Z, Gottlieb SS, Fisher ML. Dual-chamber pacing with a short atrioventricular delay in congestive heart failure: a randomized study. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:967–973.
52. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14(11):1180–1186.
53. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346(24):1845–1853.
54. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and beta-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992; 85:2149–61.
55. Maron BJ, Nishimura RA, McKenna WJ, Rakowski H, Josephson ME, Kieval RS. Assessment of permanent dual chamber pacing as a treatment for drug-refractory symptomatic patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a randomized double-blind crossover study (M-PATHY). *Circulation* 1999; 99: 2927–33.

56. Linde C, Gadler F, Edner M, Nordlander R, Rosenquist M, Ryden L. Results of atrioventricular synchronus pacing with optimised delay in patients with severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75:919-23.
57. Hochleitner M, Hortnagl H, Fridrich L, Gschnitzer F. Long-term efficacy of physiologic dual chamber pacing in the treatment of end stage idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70:1320-5.
58. Leclercq C, Cazeau S, LE Breton H et al. Acute hemodynamic effects of biventricular DDD pacing in patients with end stage heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1825-31.
59. Daubert JC, Leclercq C, Pavin D, Mabo P. Pacing therapy in congestive heart failure: present status and new perspectives. *Recent Advances in Cardiac Pacing* 1998; 4: 51-78.
60. Brouck SJD, Xiao HB, Sparrow J, Gibson DG. Effects of dual chamber pacing with short atrioventricular delay in dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1992; 340:1308-12.
61. Stellbrink C, Breithard OA, Franke A et al. Impact of cardiac resynchronization therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1957-65.
62. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
63. Scott CD, Omar I, McComb JM, Dark JH, Bexton RS. Long-term pacing in heart transplant recipients is usually unnecessary. *PACE* 1991; 14: 1792-6.
64. Salukhe TV, Francis DP, Sutton R. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial terminated early; combined biventricular pacemaker-defibrillators reduce all-cause mortality and hospitalization. *Int J Cardiol* 2003;87:119-120.
65. Grant AO. Evolving concepts of cardiac sodium channel function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1:53-67.
66. Cohen CJ, Bean BP, Tsien RW. Maximal upstroke velocity (V_{max}) as an index of available sodium conductance: comparison of V_{max} and voltage clamp measurements of I_{Na} in rabbit Purkinje fibers. *Circ Res* 1984;54:636-651.
67. Bodewei R, Hering S, Lemke B, et al. Characterization of the fast sodium current in isolated rat myocardial cells: simulation of the clamped membrane potential. *J Physiol (Lond)* 1982 Apr; 325:301-315.
68. Angelides KJ, Nutter TJ. Mapping the molecular structure of the voltage-dependent sodium channel. *J Biol Chem* 1983;258:11958-11967.
69. Noda M, Ikeda T, Suzuki H, et al. Expression of functional sodium channels from cloned cDNA. *Nature* 1986;322:826-828.
70. Tsien RW, Hess P, McCleskey EW, et al. Calcium channels: mechanisms of selectivity permeation and block. *Ann Rev Biophys Biochem* 1987;16:265-290.
71. Hume JR, Giles W, Robinson K, et al. A time and voltage dependent K current in single cardiac cells from bullfrog atrium. *J Gen Physiol* 1986;88:777-798.
72. DiFrancesco D, Ferroni A, Mozzanti M, et al. Properties of the hyperpolarizing activated current (I_f) in cells isolated from the rabbit sinoatrial node. *J Physiol* 1986;377:61-88.

73. Walton MK, Fozzard HA. Experimental study of the conducted action potential in cardiac Purkinje strands. *Biophys J* 1983;44:1–8.
74. Spach MS, Miller WT III, Geselowitz DB, et al. The discontinuous nature of propagation in normal canine cardiac muscle. Evidence for recurrent discontinuities of intracellular resistance that affect the membrane currents. *Circ Res* 1981;48:39–54.
75. Spach MS, Dolber PC, Heidlage JR, et al. Propagating depolarization in anisotropic human and canine cardiac muscle: apparent directional differences in membrane capacitance. A simplified model for selective directional effects of modifying the sodium conductance on V_{max} , tau foot, and the propagation safety factor. *Circ Res* 1987;60:206–219.
76. Winfree AT. The electrical thresholds of ventricular myocardium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1990;1:393–410.
77. Irnich W. The fundamental law of electrostimulation and its application to defibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1433–1477.
78. Irnich W. The chronaxie time and its practical importance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1980;3:292.
79. Ripart A, Mugica J. Electrode–heart interface: definition of the ideal electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:410.
80. Sylven JC, Hellerstedt M, Levander-Lingren M. Pacing threshold interval with decreasing and increasing output. *Pacing Clin Electrophysiol* 1982;5:646.
81. Timmis GC, Westveer DC, Holland J, et al. Precision of pacemaker thresholds: the Wedensky effect. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:A-60.
82. Luceri RM, Furman S, Hurzeler P, et al. Threshold behavior of electrodes in long-term ventricular pacing. *Am J Cardiol* 1977;40:184.
83. Kertes P, Mond H, Sloman G, et al. Comparison of lead complications with polyurethane tined, silicone rubber tined and wedge tip leads: clinical experience with 822 ventricular endocardial leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:957.
84. Williams WG, Hesslein PS, Kormos R. Exit block in children with pacemakers. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 1983;4:478–489.
85. Platia EV, Brinker JA. Time course of transvenous pacemaker stimulation impedance, capture threshold, and electrogram amplitude. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:620–625.
86. de Buitelir M, Kou WH, Schmaltz S, Morady F. Acute changes in pacing threshold and R- or P-wave amplitude during permanent pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 1990;65:999–1003.
87. Irnich W. The electrode myocardial interface. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 1985;3:338–348.
88. Beyersdorf F, Schneider M, Kreuzer J, et al. Studies of the tissue reaction induced by transvenous pacemaker electrodes. I. Microscopic examination of the extent of connective tissue around the electrode tip in the human right ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1753–1759.
89. Guarda F, Galloni M, Ossone F, et al. Histological reactions of porous tip endocardial electrodes implanted in sheep. *Int J Artif Organs* 1982;5:267.
90. Nagatomo Y, Ogawa T, Kumagai H, et al. Pacing failure due to markedly increased stimulation threshold two years after implantation: successful

- management with oral prednisolone: a case report. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:1034–1037.
91. Mond H, Stokes K, Helland J, et al. The porous titanium steroid eluting electrode: a double blind study assessing the stimulation threshold effects of steroid. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:214–219.
 92. Kruse IM, Terpstra B. Acute and long-term atrial and ventricular stimulation thresholds with a steroid eluting electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:45.
 93. King DH, Gillette PC, Shannon C, et al. Steroid-eluting endocardial lead for treatment of exit block. *Am Heart J* 1983;106:1438.
 94. Pirzada FA, Moschitto LJ, Diorio D. Clinical experience with steroid-eluting unipolar electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1739–1744.
 95. Brewer G, Mathivanar R, Skolsky M, Anderson N. Composite electrode tips containing externally placed drug-releasing collars. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1760–1769.
 96. Buxton AE, Marchlinski FE, Miller JM, et al. The human atrial strength–interval relation. In uence of cycle length and procainamide. *Circulation* 1989;79:271–280.
 97. Kay GN, Mulholland DH, Epstein AE, Plumb VJ. Effect of pacing rate on the human–strength duration curve. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1618–1623.
 98. Plumb VJ, Karp RB, James TN, Waldo AL. Atrial excitability and conduction during rapid atrial pacing. *Circulation* 1981;63:1140–1149.
 99. Levick CE, Mizgala HF, Kerr CR. Failure to pace following high dose antiarrhythmic therapy–reversal with isoproterenol. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:252.
 100. Hellestrand KF, Burnett PJ, Milne JR, et al. Effect of the antiarrhythmic agent ecainide acetate on acute and chronic pacing thresholds. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:892.
 101. Sinnaeve A, Willems R, Backers J, et al. Pacing and sensing: how can one electrode fulfill both requirements? *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:546–559.
 102. Elmqvist H, Schuller H, Richter G. The carbon tip electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:436.
 103. Garberoglio B, Inguaggiato B, Chinaglia B, et al. Initial results with an activated pyrolytic carbon tip electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:440–447.
 104. Walton C, Gergely S, Economides AP. Platinum pacemaker electrodes. Origins and effects of the electrode–tissue interface impedance. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:87–99.
 105. Mayhew MW, Johnson PL, Slabaugh JE, Bubien RS, Kay GN. Electrical characteristics of a split cathodal pacing configuration. *PACE* 2003;26:2264–2271.
 106. Barold SS, Levine PA. Significance of stimulation impedance in biventricular pacing. *J Interventional Card Electrophysiol* 2002;6:67–70.
 107. Ripart A, Mugica J. Electrode–heart interface: Definition of the ideal electrode. *PACE* 1983;6:410–421.
 108. Irnich W. Paradigm shift in lead design. *PACE* 1999;22:1321–1332.
 109. Parsonnet V, Myers GH, Kresh YM. Characteristics of intracardiac electrogram II. Atrial endocardial electrograms. *Pacing Clin Electrophysiol* 1980;3:406.

110. Goldreyer BN, Knudson M, Cannom DS, Wyman MG. Orthogonal electrogram sensing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:464.
111. Aubert AE, Ector H, Denys BG, DeGeest H. Sensing characteristics of unipolar and bipolar orthogonal coating atrial electrodes: morphology and spectral analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:343–359.
112. Thull R, Schaldach M. Electrochemistry or after-pacing potentials on electrodes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1191–1196.
113. Hauser RG, Susmano A. After potential oversensing by a programmable pulse generator. *Pacing Clin Electrophysiol* 1981;4:391.
114. Shandling AH, Castellanet M, Rylaarsdam A, et al. Screw versus nonscrew transvenous atrial leads: acute and chronic P-wave amplitudes (abstract). *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:689.
115. Brummer SB, Robblee LS, Hambrecht FT. Criteria for selecting electrodes for electrical stimulation: theoretical and practical considerations. *Ann NY Acad Sci* 1983;405:159–171.
116. Holmes DR, Nissen RG, Maloney JD, et al. Transvenous tined electrode systems: an approach to acute dislodgement. *Mayo Clin Proc* 1979;54:219–222.
117. Bisping HJ, Kreuzer J, Birkenheir H. Three-year clinical experience with a new endocardial screw-in lead with introduction protection for use in the atrium and ventricle. *Pacing Clin Electrophysiol* 1980;3:424–435.
118. Pehrsson SK, Bergdahl L, Svane B. Early and late efficacy of three types of transvenous atrial leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:195–202.
119. Kay GN, Brinker JA, Kawanishi DT, et al. Risks of spontaneous injury and extraction of an active fixation pacemaker lead: report of the Accufix Multicenter Clinical Study and Worldwide Registry. *Circulation* 1999;100:2344–2352.
120. Byrd CL, McArthur W, Stokes K, et al. Implant experience with unipolar polyurethane pacing leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:868–882.
121. Stokes KB, Frazer WA, Christopherson RA. Environmental stress cracking in implanted polyurethanes. In: *Proceedings of the Second World Congress on Biomaterials, tenth annual meeting of the Society of Biomaterials*. Washington, DC: Society of Biomaterials, 1984:254.
122. Phillips RE, Thoma RJ. Metal ion complexation of polyurethane. A proposed mechanism of calcification. In: Plank H, et al., eds. *Polyurethanes in biomedical engineering II: Proceedings of the Second International Conference on Polyurethanes in Biomedical Engineering*. Amsterdam: Elsevier, 1987:91–108.
123. Humen DP, Kostuk WJ, Klein GJ. Activity-sensing rate responsive pacing: improvement in myocardial performance with exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:52.
124. Benditt DG, Mianulli M, Fetter J, et al. Single chamber cardiac pacing with activity-initiated chronotropic response. Evaluation by cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 1987;75:184.
125. Lau CP, Butrous G, Ward DE, Camm AJ. Comparison of exercise performance of six rate-adaptive right ventricular cardiac pacemakers. *Am J Cardiol* 1989;63:833–838.
126. Matula M, Alt E, Fotuhi P, et al. Influence of varied types of exercise on the rate adaptation of activity pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:578.

127. Matula M, Alt E, Fotuhi P, et al. Influence of varied types of exercise to the rate modulation of activity pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1578.
128. Bacharach DW, Hilden RS, Millerhagen JO, et al. Activity-based pacing: comparison of a device using an accelerometer versus a piezo-electric crystal. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:188.
129. Kay GN, Bubien RS, Epstein AE, Plumb VJ. Rate-modulated cardiac pacing based on transthoracic impedance measurements of minute ventilation: correlation with exercise gas exchange. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1283–1289.
130. Alt E, Heinz M, Hirsletter C, et al. Control of pacemaker rate by impedance-based respiratory minute ventilation. *Chest* 1987;92:247.
131. Lau CP, Antoniou A, Ward DE, Camm AJ. Initial clinical experience with a minute ventilation sensing rate modulated pacemaker: improvements in exercise capacity and symptomatology. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1815–1822.
132. Val F, Bonnet JL, Ritter PH, Pioger G. Relationship between heart rate and minute ventilation, tidal volume and respiratory rate during brief and low level exercise. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1860–1865.
133. Alt E, Theres H, Heinz M, et al. A new rate-modulated pacemaker system optimized by combination of two sensors. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1119.
134. Reynolds DW, Olson EG, Burow RD, et al. Hemodynamic evaluation of atrioventricular and ventriculoatrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:463.
135. Erlebacher JA, Danner RL, Stelzer PE. Hypotension with ventricular pacing: an atrial vasodepressor reflex in human beings. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:550–555.
136. Klementowicz P, Ausubel K, Furman S. The dynamic nature of ventriculoatrial conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1050–1054.
137. Levy S, Corbelli JL, Labrunie P. Retrograde (ventriculoatrial) conduction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1983;6:364–371.
138. Petersen MEV, Chamberlain-Webber R, Fitzpatrick AP, et al. Permanent pacing for cardioinhibitory malignant vasovagal syndrome. *Br Heart J* 1994;71:274–281.
139. Topol E, Goldschlager N, Ports TA, et al. Hemodynamic benefit of atrial pacing in right ventricular myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1982;96:594–597.
140. Reynolds DW, Wilson MF, Burow RD, et al. Hemodynamic evaluation of atrioventricular sequential vs. ventricular pacing in patients with normal and poor ventricular function at variable heart rates and posture. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:636.
141. Morgan DE, Norman R, West RO, Burggraf G. Echocardiographic assessment of tricuspid regurgitation during ventricular demand pacing. *Am J Cardiol* 1986;58:1025–1029.
142. Reynolds DW, Olson EG, Burrow RD, et al. Mitral regurgitation during atrioventricular and ventriculoatrial pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1984;7:476.
143. Nakaoka H, Kitahara Y, Imataka K, et al. Atrial natriuretic peptide with artificial pacemakers. *Am J Cardiol* 1987;60:384–385.

144. Ellenbogen KA, Wood MA, Stambler BS. Pacemaker syndrome: clinical, hemodynamic and neurohumoral features. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New perspectives in cardiac pacing 3*. Armonk, NY: Futura Publishing, 1993:85–112.
145. Alpert M, Curtis J, Sanfelippo J, et al. Comparative survival after permanent ventricular and dual-chamber pacing for patients with chronic high degree atrioventricular block with and without preexistent congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:925–932.
146. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116:16–22.
147. Connolly SJ, Kerr CR, Gent M, et al. Effects of physiologic pacing versus ventricular pacing on the risk of stroke and death due to cardiovascular causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385–1391.
148. Lamas GA, Lee KL, Sweeney MO, et al. Ventricular pacing or dual-chamber pacing for sinus-node dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854–1862.
149. Haskell RJ, French WJ. Optimum AV interval in dual-chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:670–675.
150. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, et al. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:499–507.
151. Luceri RM, Brownstein SL, Vardeman L, Goldstein S. PR interval behavior during exercise: implications for physiological pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:1719–1723.
152. Alt E, von Bibra H, Blomer H. Different beneficial AV intervals with DDD pacing after sensed or paced atrial events. *J Electrophysiol* 1987;1:250–256.
153. Reynolds DW, Olson EG, Burow RD, et al. Atrial vs. atrioventricular pacing: a hemodynamic comparison. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:148.
154. Leclercq C, Gras D, Le Helloco A, et al. Hemodynamic importance of preserving the normal sequence of ventricular activation in permanent pacing. *Am Heart J* 1995;129:1133.
155. Santomauro M, Fazio S, Ferraro S, et al. Fourier analysis in patients with different pacing modes. *PACE* 1991;14:1351.
156. Ausubel K, Boal BH, Furman S. Pacemaker syndrome: definition and evaluation. *Clin Cardiol* 1985;3:587–594.
157. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000;101:869–877.
158. Gold MR, Brockman R, Peters RW, et al. Acute hemodynamic effects of right ventricular pacing site and pacing mode in patients with congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000;85:1106–1109.
159. Gold MR, Shorofsky SR, Metcalf MD, et al. The acute hemodynamic effects of right ventricular septal pacing in patients with congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79:679–681.

160. Bourke JP, Hawkins T, Keavey P, et al. Evolution of ventricular function during permanent pacing from either right ventricular apex or out ow tract following AV-junctional ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2002;4:219–28.
161. Tse HF, Yu C, Wong KK, et al. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: the effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1451–1458.
162. Giudici MC, Thornburg GA, Buck DL, et al. Comparison of right ventricular out ow tract and apical lead permanent pacing on cardiac output. *Am J Cardiol* 1997;79:209–212.
163. Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, et al. Right ventricular out ow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;14:1180–1186.
164. Lamas GA, Ellenbogen KA, Hennekens CH, Montanez A. Evidence base for pacemaker mode selection from physiology and randomized trials. *Circulation* 2004;109:443–451.
165. Schwaab B, Frohlig G, Alexander C, et al. In uence of right ventricular stimulation site on left ventricular function in atrial synchronous ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:317–323.
166. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003;107:2932–2937.
167. Tantengco MV, Thomas RL, Karpawich PP. Left ventricular dysfunction after long-term right ventricular apical pacing in the young. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2093–2100.
168. Moss A, Zareba W, Hall W, et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877–883.
169. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002;288:3115–3123.
170. Jeanrenaud X, Goy JJ, Kappenberger L. Effects of dual-chamber pacing in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 1992;339:1318–1323.
171. Fananapazir L, Cannon RO, Tripodi D, Panza JA. Impact of dual-chamber permanent pacing in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy with symptoms refractory to verapamil and b-adrenergic blocker therapy. *Circulation* 1992;85:2149–2161.
172. Fananapazir L, Epstein ND, Curiel RV, et al. Long-term results of dual-chamber (DDD) pacing in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. Evidence for progressive symptomatic and hemodynamic improvement and reduction of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:2731–2742.
173. Nishimura RA, Trusty JM, Hayes DL, et al. Dual-chamber pacing for hypertrophic cardiomyopathy: a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:435–441.

174. Simantirakis EN, Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, et al. The effect of DDD pacing on ergospirometric parameters and neurohormonal activity in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998;21:2269–2272.
175. Maron BJ, Olivotto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858–864.
176. Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. The pacing therapies for congestive heart failure study group. *Circulation* 1999;99:2993–3001.
177. Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999;99:1567–1573.
178. Saxon LA, Kerwin WF, DeMarco T, et al. Acute effects of AV synchronous biventricular pacing on left atrial to left ventricular activation/contraction sequence in dilated cardiomyopathy. *J Cardiac Failure* 1998;4:138.
179. Kerwin WF, Botvinick EH, O'Connell JW, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1121–1227.
180. Cazeau S, Gras D, Lazarus A, et al. Multisite stimulation for correction of cardiac asynchrony. *Heart* 2000;84:579–581.
181. Leon AR, Greenberg JM, Kanuru N, et al. Cardiac resynchronization in patients with congestive heart failure and chronic atrial fibrillation: effect of upgrading to biventricular pacing after chronic right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1258–1263.
182. Wilkoff BL, Corey J, Blackburn G. A mathematical model of the cardiac chronotropic response to exercise. *J Electrophysiol* 1989;3:176–180.
183. Buckingham TA, Woodruff RC, Pennington DG, et al. Effect of ventricular function on the exercise hemodynamics of variable rate pacing. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1269.
184. Lau CP, Camm J. Role of left ventricular function and Doppler derived variables in predicting hemodynamic benefits of rate-responsive pacing. *Am J Cardiol* 1988;62:174.
185. Proctor EE, Leman RB, Mann DL, et al. Single-versus dual-chamber sensor-driven pacing: Comparison of cardiac outputs. *Am Heart J* 1991;122:728.
186. Sweeney MO, Shea JV, Fox V, et al. Randomized trial of a new minimal ventricular pacing mode in patients with dual chamber ICDs. *PACE* 2003;26:973.
187. Jutzy RV, Florio J, Isaef DM, et al. Limitations of testing methods for evaluation of dual-chamber versus single-chamber adaptive rate pacing. *Am J Cardiol* 1991;61:1715.
188. Cappuci A, Boriani G, Speechia S, et al. Evaluation by cardiopulmonary exercise testing of DDDR versus DDD pacing. *PACE* 1992;15:1908.
189. Santini M, Aexidou G, Ansalone G, et al. Relation of prognosis in sick sinus syndrome to age, conduction defects, and modes of permanent cardiac pacing. *Am J Cardiol* 1990;65:729–735.

190. Bernstein AD, Daubert J-C, Fletcher RD, et al. The revised NASPE/BPEG generic code for antibradycardia, adaptive-rate and multisite pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:260–264.
191. Levine PA, Sholder JA. Interpretation of Rate-Modulated, Dual-Chamber Rhythms: The Effect of Ventricular Based and Atrial Based Timing Systems on DDD and DDDR Rhythms. Sylmar, CA: Siemens-Pacesetter, 1990:1–20.
192. Floro J, Castellanet M, Florio J, Messenger J. DDI: a new mode for cardiac pacing. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984;2:255–260.
193. Hanich RF, Midei MG, McElroy BP, Brinker JA. Circumvention of maximum tracking limitations with a rate modulated dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:392–397.
194. Levine PA, Lindenberg BS, Mace RC. Analysis of AV universal (DDD) pacemaker rhythms. *Clin Prog Pacing Electrophysiol* 1984;2:54–70.
195. Levine PA. Normal and abnormal rhythms associated with dual-chamber pacemakers. *Cardiol Clin* 1985;3:595–616.
196. Furman S. Comprehension of pacemaker timing cycles. In: Furman S, Hayes DL, Holmes DR Jr, eds. *A Practice of Cardiac Pacing*. 2nd ed. Mount Kisco, NY: Futura, 1989:115–166.
197. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, Heinle RA. Timing cycles of DDD pacemakers. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:69–119.
198. Barold SS. Management of patients with dual chamber pulse generators: central role of the pacemaker atrial refractory period. *Learning Center Highlights* 1990;5:8–16.
199. Furman S. Dual chamber pacemakers: upper rate behavior. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:197–214.
200. Barold SS, Falkoff MD, Ong LS, Heinle RA. Upper rate response of DDD pacemakers. In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:121–172.
201. Hayes DL, Osborn MJ. Pacing A. Antibradycardia devices. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al., eds. *Cardiology: Fundamentals and Practice (Vol 1, 2nd ed.)*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1991:1014–1079.
202. Hayes DL. Programmability. In: Furman S, Hayes DL, Holmes DR Jr, eds. *A Practice of Cardiac Pacing*. 2nd ed. Mount Kisco, NY: Futura, 1989:563–596.
203. Batey RL, Calabria DA, Shewmaker S, Sweesy M. Crosstalk and blanking periods in a dual chamber (DDD) pacemaker: a case report. *Clin Prog Electrophysiol Pacing* 1985;3:314–318.
204. Barold SS, Ong LS, Falkoff MD, Heinle RA. Crosstalk of self-inhibition in dual-chambered pacemakers. In: Barold SS, ed. *Modern Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura, 1985:615–623.
205. Brandt J, Fahraeus T, Schuller H. Far-field QRS complex sensing via the atrial pacemaker lead. II. Prevalence, clinical significance and possibility of intraoperative prediction in DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988;11:1540–1544.
206. Barold SS, Belott PH. Behavior of the ventricular triggering period of DDD pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987;10:1237–1252.

207. Chorus II Model 6234, 6244 Dual Chamber Pulse Generator Physician's Manual. Minnetonka, MN: ELA Medical, 1994.
208. Daubert C, Ritter P, Mabo P, et al. Rate modulation of the AV delay in DDD pacing. In: Santini M, Pistolese M, Alliegro A, eds. *Progress in Clinical Pacing* 1990. New York: Elsevier, 1990:415–430.
209. Janosik DL, Pearson AC, Buckingham TA, Labovitz AJ, Redd RM. The hemodynamic benefit of differential atrioventricular delay intervals for sensed and paced atrial events during physiologic pacing. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:499–507.
210. Mehta D, Gilmour S, Ward DE, Camm AJ. Optimal atrioventricular delay at rest and during exercise in patients with dual chamber pacemakers: a non-invasive assessment by continuous wave Doppler. *Br Heart J* 1989;61:161–166.
211. Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, Gent M. The North American Vasovagal Pacemaker Study (VPS). A randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:16–20.
212. Levine PA, Hayes DL, Wilkoff BL, Ohman AE. *Electrocardiography of Rate-Modulated Pacemaker Rhythms*. Sylmar, CA: Siemens-Pacesetter, 1990.
213. Brunner-La Rocca HP, Rickli H, Weilenmann D, Duru F, Candinas R. Importance of ventricular rate after mode switching during low intensity exercise as assessed by clinical symptoms and ventilatory gas exchange. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:32–39.
214. Levine PA, Sholder JA, Young G. Automatic mode switching, is this optimal management of atrial fibrillation? In: Santini M, ed. *Proceedings of the International Symposium on Progress in Clinical Pacing* 1996, Rome, Italy, December 3–6, 1996. Armonk, NY: Futura Media Services, 1997:331–338.
215. Rawles JM. What is meant by a “controlled” ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990;63:157–161.
216. Van Mechelen R, Ruiter J, de Boer H, Hagemeyer F. Pacemaker electrocardiography of rate smoothing during DDD pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1985;8:684–690.
217. Meta DDDR 1250H Multiprogrammable Minute Ventilation, Rate Responsive Pulse Generator with Telemetry Physician's Manual. Englewood, CO: Teletronics Pacing Systems, 1991.
218. Lau CP, Tai YT, Fong PC, Li JP, Chung FL. Atrial arrhythmia management with sensor controlled atrial refractory period and automatic mode switching in patients with minute ventilation sensing dual chamber rate adaptive pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992;15:1504–1514.
219. Israel CW, Lemke B (eds.). *Modern concepts of automatic mode switching. Herzschrittmacher-therapie & Elektrophysiologie* 1999;10 Suppl 1:I/1–I/80.
220. Frohlig G, Helwani Z, Kusch O, Berg M, Schieffer H. Bipolar ventricular far-field signals in the atrium. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:1604–1613.
221. Brandt J, Worzewski W. Far-field QRS complex sensing: prevalence and timing with bipolar atrial leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:315–320.
222. Fitts SM, Hill MR, Mehra R, Gillis AM, for the PA Clinical Trial Investigators. High rate atrial tachyarrhythmia detections in implantable pulse generators: low

- incidence of false-positive detections. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1080–1086.
223. Barold SS, Sayad D, Gallardo I. Alternating duration of ventricular paced cycles during automatic mode switching of a DDDR pacemaker. *J Interv Card Electrophysiol* 2002;7:185–187.
224. Israel CW. Mode-switching algorithms: programming and usefulness [German]. *Herz* 2001;26:2–17.
225. Gelvan D, Crystal E, Dokumaci B, Goldshmid Y, Ovsyshcher IE. Effect of modern pacing algorithms on generator longevity: a predictive analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1796–1802.
226. Wood MA. Trials of pacing to control ventricular rate during atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2004;10 Suppl 1:63–70.
227. Hayes DL, Higano ST. DDDR pacing: Follow-up and complications. In SS Barold, J Mugica (eds.), *New Perspectives in Cardiac Pacing*. 2. Mount Kisco, NY: Futura, 1991:473–491.
228. Hayes DL, Higano ST, Eisinger G. Electrocardiographic manifestations of a dual-chamber, rate-modulated (DDDR) pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:555–562.
229. Higano ST, Hayes DL, Eisinger G. Sensor-driven rate smoothing in a DDDR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:922–929.
230. Higano ST, Hayes DL. P wave tracking above the maximum tracking rate in a DDDR pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989;12:1044–1048.
231. Daubert C, Ritter P, Mabo P, Ollitrault J, Descaves C, Gouffault J. Physiological relationship between AV interval and heart rate in healthy subjects: applications to dual chamber pacing. *Pacing Clin Electrophysiol* 1986;9:1032–1039.
232. Hayes DL. Endless-loop tachycardia: The problem has been solved? In: Barold SS, Mugica J, eds. *New Perspectives in Cardiac Pacing*. Mount Kisco, NY: Futura, 1988:375–386.
233. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5(12):2024–31.
234. McGregor E, Jardine AG, Murray LS, Dargie HJ, Rodger RS, Junor BJ, McMillan MA, Briggs JD. Pre-operative echocardiographic abnormalities and adverse outcome following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(6):1499–505.
235. Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M. Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(6):1307–11.
236. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. 3 *Hypertens*. 1992;10:1111–4. 130
237. Ogawa Y, Itoh H, Nakao K. Molecular biology and biochemistry of natriuretic peptide family. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22(1):49–53.
238. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD.

- Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996;77(10):828-31.
239. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med.* 1998;339(5):321-8.
240. Hirose S, Hagiwara H, Takei Y. Comparative molecular biology of natriuretic peptide receptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 2001;79(8):665-71
241. Anand-Srivastava MB. Natriuretic peptide receptor-C signaling and regulation. *Peptides.* 2005;26(6):1044-59.
242. Tse MY, Watson JD, Sarda IR, Flynn TG, Pang SC. Expression of B-type natriuretic peptide in atrial natriuretic peptide gene disrupted mice. *Mol Cell Biochem.* 2001;219(1-2):99-105.
243. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol.* 2004;99(2):76-82
244. Brain natriuretic peptide: role in cardiovascular and volume homeostasis. Dhingra Roongsritong C, Kurtzman NA. *Semin Nephrol.* 2002;22(5):423-37.
245. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2002;105(20):2392-7.
246. Felker GM, Petersen JW, Mark DB. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ.* 2006; 175(6):611-7.
247. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21(3):208-14.
248. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002; 106(4):416-22.
249. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure. In: Zipes: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders Company; 2005. Ch 21.
250. Hunt SA; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(6):el-82.
251. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA; BNP Multinational Study Investigators. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP)

- multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-84.
252. Food and Drug Administration, HHS. Final rule. Clinical chemistry and clinical toxicology devices; classification of B-type natriuretic peptide test system. *Fed Regist*. 2001;66(40):12733-4.
253. Apple FS, Panteghini M, Ravkilde J, Mair 3, Wu AH, Tate 3, Pagani F, Christenson RH, Jaffe AS; Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage of the IFCC. Quality specifications for B-type natriuretic peptide assays. *Clin Chem*. 2005;51(3):486-93.
254. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):728-35.
255. Valle R, Bagolin E, Canali C, Giovinazzo P, Barro S, Aspromonte N, Carbonieri E, Milani L. The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7(1):40-4.
256. Mottram PM, Haluska BA, Marwick TH. Response of B-type natriuretic peptide to exercise in hypertensive patients with suspected diastolic heart failure: correlation with cardiac function, hemodynamics, and workload. 2004;148(2):365-70.
257. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure.) *Card Fail*. 2002;8(3):149-54.
258. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee W, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996;93(11):1963-9.
259. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 2003;107:2786-92.
260. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Grostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(11):1909-16.
261. Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2007;12(2):91-5.
262. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003;362(9380):316-22.
263. Olsen MH, Wachtell K, Tuxen C, Fossum E, Bang LE, Hall C, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts cardiovascular events in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a LIFE study. *J Hypertens*. 2004;11:1597-604.
264. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency

- diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2004;6(3):301-8.
265. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005;293(13):1609-16
266. Clerico A, Emdin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem.* 2004;50(1):33-50.
267. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender.) *Am Coll Cardiol.* 2002;40(5):976-82
268. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, Cameron R, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen A, Tung R, Januzzi JL Jr. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005;149(4):744-50.
269. Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):942-4. 147. Lippi G, Fortunato A, Salvagno GL, Montagnana M, Soffiati G, Guidi GC. Influence of sample matrix and storage on BNP measurement on the Bayer Advia Centaur. 3 *Clin Lab Anal.* 2007;21(5):293-7.
270. World Medical Organisation. Declaration of Helsinki. *BMJ* 1996;313:1448-9.
271. Braunwald E. Fauci A.S. Kasper D.L. Hauser S.L. Longo D.L. Jameson J.H. *Harrison's principles of internal medicine* 15th edition McGraw-Hill, 2001.
272. Ellenbogen K.A. Wood M.A. *Cardiac pacing and ICD* 4th edition. Massachusetts, Blackwell publishing, 2005.
273. Sweeney O.M. Prinzen F. W. A new paradigm for psiosilogic ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:282-8.
274. Ritter P, Padeletti L. Gillio-Meina L. Gaggini G. Determination of the optimal AV delay in DDD pacing. *Europace* 1999; 1: 126-130.
275. Leonelli F.M. Wang Ke. Youssef M. Hall R. Brown D. Systolic and diastolic effects of variable AV delay in patients with complite haert block and normal ventricular function. *Am J Cardiol* 1997; 80: 294-298.
276. Melzer C. Borges AC. Knebel F. Richter WS. Combs W. Baumann G. Theres H. Echocardiographic AV interval optimization in patients with reduced left ventricular function. *Cardiovasc Ultrasoun* 2004;2:1-7
277. Li-qun WU. Gang GU. Min CAO. Yong-chu SHEN. Kan SU. Wei-fang SHEN. Optimisation of AV delay by surface electrocardiography during dual chamber pacing. *Chinese Med J-Peking* 2006; 119(6): 454-457.
278. Haskell RJ. French WJ. Optimum AV interval in dual chember pacemakers. *Pace* 1986; 9:670-675.

279. Nielsen J.C. Pedersen A.K. Mortensen P.T. Andersen H.R. programming a fixed long AV delay is not effective in preventing ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Europace* 1999; 1:113-120.
280. Cha Y.M. Nishimura R.A. Hayes D.L. Difference in mechanical atrioventricular delay between atrial sensing and atrial pacing modes in patients with hypertrophic and dilated cardiomyopathy: An electrical hemodynamic catheterisation study. *J Interv Card Electr* 2002; 6:133-140.
281. Gilligan D.M. Sargent D. Pannathpur V. Dan D. Zakaib J.S. Ellenbogen K.A. Echocardiographic AV interval optimisation in patients with dual chamber pacemakers and symptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 629-631.
282. Rossi R. Muia N. Turca V. Sgura F.A. Molinari R. Modena M.G. Short AV delay reduces the degree of mitral regurgitation in patients with sequential dual chamber pacemaker. *Am J Cardiol* 1997; 80:901-905.
283. Crystal E. Ovsyshcher E. Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval – how different are they? *Europace* 1999; 1:121-125
284. Gessner M. Blazek G. Kainz W. Gruska M. Gaul G. Application of pulsed doppler tissue imaging in patients with dual chamber pacing: the importance of conduction time and AV delay on regional left ventricular wall dynamics. *Pace* 1998; 21: 2273-2279.
285. Chirife R. Tentori M.C. Mazzetti H. Dasso D. Automatic beat to beat left heart AV normalization: is it possible? *Pace* 2003; 26:2103-2110.
286. Scharf C. Li P. Muntwyler J. Chugh A. Oral H. Pelosi F. Morady F. Aermstrong W.F. Rate-dependent AV delay optimisation in cardiac resynchronization therapy. *Pace* 2005; 28:279-284.
287. Divitiis M. Galderisi M. Santangelo L. Mayer M.S. Divitiis O. Iacona A. Impact of heart rate and AVD delay on left ventricular diastolic filling in patients with dual chamber pacing for sinus sick syndrome or atrioventricular block. *Am J Cardiol* 1998; 82:816-820
288. T. Hashimoto Y. Shimizu S. Kakuta T. Maruyama Y. Kishi Y. Yajima M. Numano F. Maezawa H. Effects of changes in heart rate and AV delay on left ventricular filling. *J Cardiovasc Technol* 1990; 9: 351-356.
289. Kinnunen, P, Vuolteenaho, O, Ruskoaho, H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961.
290. Khairy P. Talajic M. Dominquez M. Tardif JC. Juneau M. Lavoie L. Roy D. Dubue M. AV interval optimisation and exercise tolerance. *Pace* 2001; 10:1534-40.
291. Eugene M. Lascault G. Frank R. Fontaine G. Grosgeat Y. Teillae A. Assessment of the optimal AV delay in DDD paced patients by impedance plethysmography. *Eur Heart J* 1989; 10:250-255.
292. Lewis W.R. Myocardial perfusion defects during right ventricular pacing: Artefact versus adaptation. *Heart Rhythm* 2005; 7:1547
293. Styliadis H.I. Gouzoumas N. I. Karvounis H.I. Papadopoulos C.E. Efthimiadis G.K. Karamouzis M. Parharidis G.E. Louridas G.E. Effects of variation of atrioventricular interval on left ventricular diastolic filling dynamics and atrial

- matriuretic peptide levels in patient with DDD pacing for complete heart block. *Europace* 2005; 7: 576-583.
294. Porciani M.C. Corbucci G. Fantini F. Musilli N. Sabini A. Michelucci A. Colella A. Pieragnoli P. Demarchi G. Padeletti L. A perspective on AV delay optimisation in patients with a dual chamber pacemaker. *Pace* 2004; 27:333-338.
 295. Whinnett Z.I. Davies J.E.R. Willson K. Chow A.W. Foale R.A. Davies d.W. Hughes A.D. Francis D.P. Mayet J. Determination of optimal AV delay for cardiac resynchronisation therapy using acute non-invasive blood pressure. *Europace* 2006; 8:358-366
 296. Sweeney M.O. Hellkamp A.S. Heart failure during cardiac pacing. *Circulation* 2006; 113:1082-2088.
 297. Kerlan J.E. Sawhney N.S. Waggoner A.D. Chawla M.K. Garhwal S. Osborn J.L. Faddis M.N. Prospective comparison of echocardiographic AV delay optimisation methods for cardiac resynchronisation therapy. *Heart Rhythm* 2006; 3:148-154.
 298. Cate T.J.F. Visser F.C. Panhuyze-Goedkoop N.M. Verzijlbergen J.F. Van Hemel N.M. Pacemaker-related myocardial perfusion defects worsen during higher pacing rate and coronary flow augmentation. *Heart Rhythm* 2005; 2:1025-1063.
 299. William R. Lewis, MD: Myocardial perfusion defects during right ventricular pacing. *Heart Rhythm*. 2005 Oct;2(10):1064-5
 300. Thambo JB, Bordachar P, Lafitte S, Crepin D, Garrigue S, Reuter S, Roudaut R, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M: Asynchronism and right ventricular pacing. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005 May;98(5):519-23.
 301. Kachboura S, Ben Halima A, Fersi I, Marrakchi S, Zouaoui W, Kammoun I: Assessment of heart failure and left ventricular systolic dysfunction after cardiac pacing in patients with preserved left ventricular systolic function. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2008 Feb;57(1):29-36.
 302. Zhang XH, Chen H, Siu CW, Yiu KH, Chan WS, Lee, KL, Chan KW, Lee SW, Fu GS, Lau CP, Tse HF: New-onset heart failure after permanent right ventricular apical pacing in patients with acquired high-grade atrioventricular block and normal left ventricular function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Feb;19(2):136-41.
 303. Pastore G, Noventa F, Piovesana P, Cazzin R, Aggio S, Verlato R, Zanon F, Baracca E, Roncon L, Padeletti L, Barlodi SS: Left ventricular dyssynchrony from right ventricular apical pacing – relevance of baseline assessment. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008 Nov;31(11):1456-62.
 304. Fabio M. Leonelli, Ke Wang, Mona Youssef, Rosetta Hall and Dayna Brown,: Systolic and diastolic effects of variable atrioventricular delay in patients with complete heart block and normal ventricular function. *Am J Cardiol*. 1997 Aug 1;80(3):294-8.
 305. E. Crystal and i. Eli Ovsyshcher: Cardiac output-based versus empirically programmed AV interval – how different are they? *Europace*. 1999 Apr;1(2):121-5.
 306. Wu Li-qun, Gu Gang, Cao Min, Shen Yong-chu, Su Kan and Shen Wei-feng: Optimization of atrioventricular delay by surface electrocardiography during dual chamber pacing. *Chin Med J (Engl)*. 2006 Mar 20;119(6):454-7.

307. Wang W, Meng SR, Peng J, Yang RH, Xie CL, Feng XG: Influence of atrioventricular delay of dual chamber pacemaker on cardiac function: evaluation by tissue Doppler echocardiography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 Apr 24;87(16):1136-8.
308. Ioannis H. Styliadis, Nikolaos I. Gouzoumas, Haralambos I. Karvounis, Christodoulos E. Papadopoulos, Georgios K. Efthimiadis, Mihail Karamouzis, Georgios E. Parharidis, Georgios E. Louridas: Effects of variation of atrioventricular interval on left ventricular diastolic filling dynamics and atrial natriuretic peptide levels in patients with DDD pacing for complete heart block. *Europace*. 2005 Nov;7(6):576-83.
309. Surdacki A, Bednarek J, Radziszewski W, Szczepkowski J, Dubiel JS, Ruskoaho H, Sedziwy L, Wieczorek E: Plasma ANP and cyclic GMP levels versus left ventricular performance at different AV delays in AV sequential pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994 Apr;17(4 Pt 1):627-36.
310. Wang R, Xiaotong L, Wenping J, Zhihua L, Xiangjun Y, Chunhui X, Lizheng S, and Jianqiu Z: Blood B-Type natriuretic peptide changes in different periods and different cardiac pacing modes. *Int Heart J*. 2005 Nov;46(6):1015-22.
311. M. Sadowski and B. Wozakowska-Kaplon: The influence of permanent cardiac pacing on plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with sick sinus syndrome. *Cardiol J*. 2008;15(1):39-42.
312. M. O. Sweeney, F. W. Prinzen: A new paradigm for Physiologic Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):282-8.
313. Kindermann M, Henned B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G: Biventricular versus conventional right ventricular stimulation for patients with standard pacing indication and left ventricular dysfunction: the Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 16;47(10):1927-37
314. Andi E. Albertsen, Jens C. Nielsen, Steen H. Poulsen, Peter T. Mortensen, Anders K. Pedersen, Peter S. Hansen, Henrik K. Jensen and Henrik Egeblad: Biventricular pacing preserves left ventricular performance in patients with high-grade atrio-ventricular block: a randomized comparison with DDD(R) pacing in 50 consecutive patients. *Europace*. 2008 Mar;10(3):314-20.
315. Hardt SE, Yazdi SH, Bauer A, Filusch A, Korosoglou G, Hansen A, Bekeredjian R, Ehlermann P, Remppis A, Katus AA, Kuecherer HF: Immediate and chronic effects of AV-delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol*. 2007 Feb 14;115(3):318-25

10

POPIS KRATICA

A	=	potencijal atrijske
ABS	=	acidobazni status
AEI	=	interval između ventrikulske stimulacije ili spontane aktivacije do atrijskog stimulusa
ALT	=	alanin-aminotransferaza
AP	=	alkalna fosfataza
ARP	=	refraktorni period atrijske
AST	=	aspartat-aminotransferaza
AV	=	atrioventrikularni
AVI	=	programirani atrioventrikularni stimulacijski interval
BDG	=	blok desne grane
BLG	=	blok lijeve grane
CPK	=	kreatin fosfokinaza
DA	=	desni atrij
DAP	=	proksimalni desni atrij
DV	=	desni ventrikul

EFLV	=	ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
GUK	=	glukoza u krvi
H	=	potencijal Hisova snopa
HS	=	elektrogram Hisova snopa
KKS	=	kompletna krvna slika
KS	=	koronarni sinus
KSd	=	distalni koronarni sinus
KSp	=	proksimalni koronarni sinus
LDH	=	laktat dehidrogenaza
LRL	=	donja granica frekvencije
ms	=	milisekunde
MSR	=	maksimalna frekvencija senzora
MTR	=	maksimalna frekvencija sljeđenja (engl. tracking)
MV	=	mitralna valvula
NS	=	nije signifikantno
P	=	spontana atrijska depolarizacija
PV	=	pulmonalna valvula
PVARP	=	postventrikulski atrijski refrakterni period
R	=	spontana ventrikulska depolarizacija
RRAVD	=	frekvenciji prilagodljivi atrioventrikulski interval
RTG	=	rentgen
SN	=	sinusni čvor
SVT	=	supraventrikularna tahiaritmija
TV	=	trikuspidna valvula
URL	=	gornja granica frekvencije
V	=	potencijal ventrikula
VA	=	ventrikuloatrijsko
VAI	=	vremenski interval između ventrikulske stimulacije ili spontane akcije do atrijskog stimulusa
VES	=	ventrikularne ekstrasistole
VRP	=	ventrikulski refrakterni period

11

POPIS PRILOGA**11.1 Popis grafikona**

Grafikon 4.1.1 - Interventrikulska disinkronija u bolesnika s optimalnim AV intervalom	85
Grafikon 4.1.2 Udarni volumen u bolesnika s optimalnim AV intervalom.....	86
Grafikon 4.1.3 Smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom.	87
Grafikon 4.3.1. Smanjenje interventrikulske disinkronije za više od 10% u bolesnika s optimalnim AV intervalom.....	96
Grafikon 4.3.2. Povećanje udarnog volumena za više od 10% u bolesnika s optimalnim AV intervalom.	97
Grafikon 4.4.1. Razlika BMI između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	107
Grafikon 4.4.2. Razlika EF LV između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	107
Grafikon 4.4.3. Razlika EDD između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	108

Grafikon 4.4.4. Razlika u maksimalnoj potrošnji kisika između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	108
Grafikon 4.4.5. Razlika u udarnom volumenu između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	109
Grafikon 4.4.6. Razlika ANP između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	109
Grafikon 4.4.7. Razlika u interventrikulskoj disinkroniji između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	110
Grafikon 4.4.8. Razlika BNP između grupe optimalni i nominalni na kraju ispitivanja.	110
Grafikon 4.4.9. Prikaz BMI na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	113
Grafikon 4.4.10. Prikaz EF LV na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	113
Grafikon 4.4.11. Prikaz EDD na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	114
Grafikon 4.4.12. Prikaz ESD na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	114
Grafikon 4.4.13. Prikaz ANP na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	115
Grafikon 4.4.14. Prikaz BNP na početku i kraju ispitivanja u svakoj pojedinoj grupi.	115

11.2 Popis slika

Slika 1.1.-1. Anatomija provodnog sustava.....	4
Slika 1.1.-2. Akcijski potencijal	5
Slika 1.1.-3. Drastičan primjer disfunkcije sinusnog čvora manifestirane kroz 7 i 10 sekundi asistolije, dokumentirano pomoću „loop recordera“ u pacijenta s sinkopom.	14
Slika 1.1.-4. Izmjenična fibrilacija atrijske i sinusne bradikardije.	14
Slika 1.1.-5. Totalni AV blok. Doknadni ritam u pacijenta sa blokom na AV čvoru obično je znatno brži nego u pojedinaca s intra-Hisnim ili infra-Hisnim blokom, iako postoji znatno preklapanje među grupama.	17
Slika 1.1.-6. 2: 1 AV blok, Mjesto bloka nije sigurno, ali je prisutnost naizmjeničnog bloka lijeve i desne grane ukazuje na to da je blok infranodalne lokalizacije.	17
Slika 1.1.-7. Primjer 2:1 AV bloka s razinom bloka koja se nalazi unutar His-Purkinje sustava. U nazočnosti uskog QRS kompleksa, 2: 1 AV blok se obično nalazi na AV čvoru dok široki QRS kompleks u provedenim otkucajima često indicira infranodalni blok.	18
Slika 1.1.-8. Primjer vagotoničnog bloka. P valovi su označeni strelicama. Istovremena pojava AV bloka i usporavanje stope sinusa je dijagnoza hipervagotonije. Ovaj tip bloka nalazi se na razini AV čvora. Općenito se smatra benignim i ne zahtjeva trajni elektrostimulator, osim ako je pacijent jako simptomatičan.	18
Slika 1.1.-9. Intrakardijalna snimka u pacijenta s lijevim blokom grane. Produženi HV interval (80 milisekundi) je indikator za infranodalan provodni sustav.	21

Slika 1.1.10. Izbor elektrostimulatora kod AV bloka	26
Slika 1.1.11. Izbor elektrostimulatora kod bolesti sinusnog čvora	27
Slika 1.2.-1. Akcijski potencijal Purkinjeovih niti.....	29
Slika 1.2.2. Krivulja odnosa snage i duljine trajanja stimulusa.....	30
Slika 1.2.-3. Bipolarni elektrokardiogram ventrikula	35
Slika 1.2.-4. Tipično kretanje voltaže Litij Jod baterije tijekom vremena.	43
Slika 1.3.1. Tlak u femoralnoj arteriji. Lijevo: Tijekom atrijske stimulacije; Sredina: Fiziološka stimulacija. Desno: Tijekom ventrikulske stimulacije.....	47
Slika 1.3.-2. Usporedba udarnog volumena termodilucijskom metodom. Lijevo- tijekom fiziološke stimulacije; Desno-tijekom ventrikulske stimulacije.....	48
Slika 1.3.-3. Hipotetska ventrikulska funkcija koja uspoređuje krivulje udarnog volumena (SV) enddiastoličkog volumena (EDV) u bolesnika s normalnom ventrikulskom funkcijom (4); umjereno oštećenom funkcijom (1-2) teško oštećenom funkcijom (3). Točka A = fiziološka stimulacija; i točka B = bez AV sinkronije.....	49
Slika 1.3.4. Srednji tlak u plućima (PCP) za vrijeme (lijevo) fiziološke stimulacije i (desno) za vrijeme ventrikulske stimulacije.....	50
Slika 1.4.-1. Refraktorni periodi.....	56
Slika 1.4.-2. Refraktorni period i vremenski ciklus elektrostimulacije	56
Slika 1.4.-3. Atrioventrikulski interval	57
Slika 1.4.-4. Histereza atrioventrikulskog intervala	59
Slika 1.4.-5. odgovor na iznenadnu bradikardiju (engl. rate drop response).....	61
Slika 1.4.-6. Maksimalna frekvencija stimulacije	63
Slika 1.5.-1. Aminokiselinska sekvenca natrijuretskih peptida (ANP 28, BNP 32 i CNP 22	66
Slika 1.5.-2. Slijed stvaranja BNP.	68
Slika 1.5.-3. Klasifikacija zatajivanja srca; ACC/AHA (American College of Cardiology / American Heart Association).....	72

11.3 Popis tablica

Tablica 4.1.1 Interventrikulska disinkronija u bolesnika s optimalnim AV intervalom	85
Tablica 4.1.2 Udarne volumene u bolesnika s optimalnim AV intervalom.....	86
Tablica 4.1.3 Smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom	87
Tablica 4.1.4 Povećanje interventrikulske disinkronije i smanjenje udarnog volumena u bolesnika s optimalnim AV intervalom	88
Tablica 4.2.1 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na interventrikulsku disinkroniju.	89
Tablica 4.2.2 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na udarne volumene.....	90
Tablica 4.2.3 Analiza utjecaja kvantitativnih parametara (dob, BMI, EDD, ESD, EF, max O2) nezavisnim T testom na udarne volumene i interventrikulsku disinkroniju	91
Tablica 4.2.4. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.	92
Tablica 4.2.5. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.	92
Tablica 4.2.6. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.	92

Tablica 4.2.7. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na interventrikulsku disinkroniju.	93
Tablica 4.2.8. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na udarni volumen.....	93
Tablica 4.2.9. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na udarni volumen.	93
Tablica 4.2.10. Analiza utjecaja šećerne bolesti(DM) i hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na udarni volumen.....	94
Tablica 4.2.11 Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.....	94
Tablica 4.2.12. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.	95
Tablica 4.2.13. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.	95
Tablica 4.2.14. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na smanjenje interventrikulske disinkronije i povećanje udarnog volumena.	95
Tablica 4.3.1. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala-smanjenje disinkronije za više od 10%.	96
Tablica 4.3.2. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala povećanjem udarnog volumena za 10%.....	97
Tablica 4.3.3. Bolesnici koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala povećanje udarnog volumena za više od 10% i smanjenje interventrikulske disinkronije za manje od 10%.....	98
Tablica 4.3.4. Analiza bazalnih parametara u bolesnika koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala u smislu smanjenja interventrikulske disinkronije.	99
Tablica 4.3.5. Analiza bazalnih parametara u bolesnika koji imaju jako dobar odgovor na optimizaciju AV intervala u smislu povećanja udarnog volumena za više od 10%	99
Tablica 4.3.6. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).	100
Tablica 4.3.7. Analiza utjecaja hipertenzije χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).	100
Tablica 4.3.8. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).	101

Tablica 4.3.9. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na značajno smanjenje disinkronije (>10%).	101
Tablica 4.3.10. Analiza utjecaja spola χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje udarnog volumena (UV) (>10%).	101
Tablica 4.3.11. Analiza utjecaja hipertenzije (HA) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje UV.	102
Tablica 4.3.12. Analiza utjecaja hiperlipoproteinemije (HLP) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje udarnog volumena (UV).	102
Tablica 4.3.13. Analiza utjecaja šećerne bolesti (DM) χ^2 kvadrat testom na značajno povećanje UV.	102
Tablica 4.4.1. Analiza razlika kvantitativnih parametara između dvije grupe na početku praćenja.	103
Tablica 4.4.2. Analiza razlika kvalitativnih parametara (spol) između dvije grupe na početku praćenja.....	104
Tablica 4.4.3. Analiza razlika kvalitativnih parametara (hipertenzija) između dvije grupe na početku praćenja.....	104
Tablica 4.4.4. Analiza razlika kvalitativnih parametara (šećerna bolest i hiperlipidemija) između dvije grupe na početku praćenja.....	105
Tablica 4.4.5. Analiza razlika kvantitativnih parametara između dvije grupe na kraju ispitivanja.	106
Tablica 4.4.6. Analiza razlika kvantitativnih parametara u skupini nominalni na kraju ispitivanja u odnosu na početak.	111
Tablica 4.4.7. Analiza razlika kvantitativnih parametara u skupini optimalni na kraju ispitivanja u odnosu na početak.	112
Tablica 4.4.8. Značajni prediktori za pripadnost skupini koja istovremeno ima veći udarni volumen i smanjenu disinkroniju.....	116
Tablica 4.4.9. Značajni prediktori za povećanje udarnog volumena.	117
Tablica 4.4.10. Prediktori za smanjenje interventrikulske disinkronije.....	117

12

ŽIVOTOPIS

Rođen sam 30. studenog 1970. godine u Zadru gdje sam završio osnovnu i srednju školu kemijsko-tehnološkog usmjerenja s odličnim uspjehom. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisao sam 1989. godine, a diplomirao u veljači 1995. godine s prosječnom ocjenom 4,86. Obvezatni pripravnički staž u trajanju dvije godine obavio sam u Ustanovi za hitnu medicinsku pomoć Zagreb. Specijalizaciju iz interne medicine započeo sam 2000. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre Milosrdnice", a specijalistički sam ispit položio 04. listopada 2003.godine. Od tada radim u Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Interne klinike, kao odjelni liječnik na području opće kardiologije, interventne kardiologije, elektrofiziologije i elektrostimulacije. 2005. godine proveo sam devet mjeseci na edukaciji iz elektrofiziologije kod dr. Riccarda Cappata; Policlinico San Donato Milaneze; Milan; Italija. Dana 18. srpnja. 2007. godine položio sam subspecijalistički ispit iz kardiologije. 2003. godine završio sam Poslijediplomski studij – Medicinske znanosti. 2005. godine postao sam asistent na Katedri za Internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u kumulativnom radnom odnosu. Aktivno sam sudjelovao na nizu domaćih i međunarodnih stručnih sastanaka i kongresa (devet održanih predavanja na međunarodnim kongresima). Objavio sam dvadeset i osam članaka u

citiranim publikacijama od toga tri citiranih u CC te sedam radova u necitiranim publikacijama. Sudjelovao sam u pisanju udžbenika iz Interne medicine za studente Stomatološkog fakulteta te udžbenika Interna medicina za studente Medicinskog fakulteta. Oženjen sam (supruga Ivana specijalist dermatovenerolog) i imam tri sina: Luka (17); Lovro (10) i Vito (3).